

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/050471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/06 C07D413/06 C07D403/06 C07D421/06 A61K31/423
A61K31/428 A61K31/536 A61K31/5415

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SASTRY, C. V. REDDY ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of 1-(aryl)-3-oxo-1,4-benzoxazin-6-yl)methyl!-1H-imidazoles" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (1991), 53(2), 67-9, 1991, XP009027217 page 68; table 1 composés 5(a)-(e) -----	7,8
A	-----	1-6
Y	EP 0 371 564 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 6 June 1990 (1990-06-06) page 32, lines 1-20 page 43; tables 6-A composés n° 15(a)-20(a),28(a) claim 1 ----- -/-	1-8

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

9 February 2005

23/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/050471

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 792 561 A (BRUNO JOHN J ET AL) 20 December 1988 (1988-12-20) column 1, line 37; claims 2-4,14 -----	1-8
Y	EP 0 260 744 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 23 March 1988 (1988-03-23) page 9, lines 50-55 formule I-c page 16, lines 30-33 -----	1-8
Y	WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, pages 203-237, XP002190259 page 211; figure 13.5 -----	1-8
A	MARTINEZ, GREGORY R. ET AL: "3,4-Dihydroquinolin-2(1H)-ones as combined inhibitors of thromboxane A2 synthase and cAMP phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992), 35(4), 620-8, 1992, XP002272616 page 623; table I example 4B -----	1-8
A	WO 97/16443 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); SANZ GERARD) 9 May 1997 (1997-05-09) page 1, lines 1-25; claim 1 -----	1-8
A	DONALD W. COMBS: ""heteroatom analogues of bemoradan: chemistry and cardiotonic activity of 1,4-benzothiazinylpyridazinones"" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, pages 172-176, XP002315660 NEW JERSEY, USA page 173; table I; compound 5 -----	1-8
A	VICENT GALET: ""benzoselenazolinone derivatives designed to be glutathione peroxidase mimetics feature inhibition of cyclooxygenase/5-lipoxygenase pathways and anti-inflammatory activity"" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, 1994, pages 2903-2911, XP002315661 CLAMART, FRANCE table 1 -----	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR2004/050471

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/050471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0260744	A	JP	1085975 A	30-03-1989
		JP	1875175 C	26-09-1994
		JP	5087071 B	15-12-1993
		KR	9614353 B1	15-10-1996
		KR	9615004 B1	23-10-1996
		LT	2087 R3	15-07-1993
		LV	5029 A3	10-06-1993
		LV	5770 A4	20-12-1996
		NO	873840 A ,B,	16-03-1988
		NZ	221729 A	27-07-1989
		PH	25022 A	28-01-1991
		PT	85692 A ,B	01-10-1987
		SG	118994 G	28-04-1995
		SU	1662350 A3	07-07-1991
		US	4859684 A	22-08-1989
		ZA	8706881 A	26-04-1989
WO 9716443	A 09-05-1997	AT	269322 T	15-07-2004
		AT	212627 T	15-02-2002
		AU	712435 B2	04-11-1999
		AU	7493396 A	22-05-1997
		CA	2231143 A1	09-05-1997
		CN	1200732 A ,C	02-12-1998
		CY	2287 A	04-07-2003
		CZ	9801272 A3	16-12-1998
		DE	69618999 D1	14-03-2002
		DE	69618999 T2	26-09-2002
		DE	69632751 D1	22-07-2004
		DK	1019395 T3	06-05-2002
		EA	980395 A1	29-10-1998
		WO	9716443 A1	09-05-1997
		EP	1106610 A1	13-06-2001
		EP	1019395 A1	19-07-2000
		ES	2171736 T3	16-09-2002
		HK	1027576 A1	24-05-2002
		HK	1036064 A1	19-11-2004
		HU	9802424 A2	28-10-1999
		IL	123567 A	10-11-2002
		JP	11514635 T	14-12-1999
		NO	980928 A	29-04-1998
		NZ	321576 A	28-05-1999
		PL	328230 A1	18-01-1999
		PT	1019395 T	31-07-2002
		SI	1019395 T1	30-06-2002
		SK	55698 A3	11-02-1999
		TR	9800720 T2	21-09-1998
		US	5968952 A	19-10-1999
		ZA	9609087 A	29-04-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2004/050471

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
CIB 7	C07D417/06	C07D413/06	C07D403/06	C07D421/06	A61K31/423
	A61K31/428	A61K31/536		A61K31/5415	

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	SASTRY, C. V. REDDY ET AL: "Synthesis and antimicrobial activity of 1-'(aryl)-3-oxo-1,4-benzoxazin-6-y1)methyl!-1H-imidazoles" INDIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (1991), 53(2), 67-9, 1991, XP009027217 page 68; tableau 1 composés 5(a)-(e)	7,8
A	EP 0 371 564 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 6 juin 1990 (1990-06-06) page 32, ligne 1-20 page 43; tableaux 6-A composés n° 15(a)-20(a),28(a) revendication 1	1-6
Y	----- EP 0 371 564 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 6 juin 1990 (1990-06-06) page 32, ligne 1-20 page 43; tableaux 6-A composés n° 15(a)-20(a),28(a) revendication 1	1-8
	----- ----- -----	-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

9 février 2005

23/02/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiar, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/050471

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 792 561 A (BRUNO JOHN J ET AL) 20 décembre 1988 (1988-12-20) colonne 1, ligne 37; revendications 2-4,14 -----	1-8
Y	EP 0 260 744 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 23 mars 1988 (1988-03-23) page 9, ligne 50-55 formule I-c page 16, ligne 30-33 -----	1-8
Y	WERMUTH ET AL: "The Practise of Medicinal Chemistry" PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY, XX, XX, 1996, pages 203-237, XP002190259 page 211; figure 13.5 -----	1-8
A	MARTINEZ, GREGORY R. ET AL: "3,4-Dihydroquinolin-2(1H)-ones as combined inhibitors of thromboxane A ₂ synthase and cAMP phosphodiesterase" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992), 35(4), 620-8, 1992, XP002272616 page 623; tableau I exemple 4B -----	1-8
A	WO 97/16443 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;ANGIBAUD PATRICK RENE (FR); SANZ GERARD) 9 mai 1997 (1997-05-09) page 1, ligne 1-25; revendication 1 -----	1-8
A	DONALD W. COMBS: ""heteroatom analogues of bemoradan: chemistry and cardiotonic activity of 1,4-benzothiazinylpyridazinones"" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, 1992, pages 172-176, XP002315660 NEW JERSEY, USA page 173; tableau I; composé 5 -----	1-8
A	VICENT GALET: ""benzoselenazolinone derivatives designed to be glutathione peroxidase mimetics feature inhibition of cyclooxygenase/5-lipoxygenase pathways and anti-inflammatory activity"" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, 1994, pages 2903-2911, XP002315661 CLAMART, FRANCE tableau 1 -----	1-8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/050471

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
EP 0371564	A	06-06-1990	AT 124941 T AU 620946 B2 AU 4564689 A CA 2002864 A1 CN 1042912 A ,C CN 1106004 A ,C CN 1106005 A ,C CY 1920 A DE 68923430 D1 DK 599489 A EP 0371564 A2 ES 2088889 T3 FI 101964 B1 GR 3017351 T3 HK 118196 A HU 52498 A2 HU 9500329 A3 IE 67803 B1 IL 92486 A JP 2223579 A JP 2916181 B2 NO 894734 A ,B , NZ 231441 A PT 92448 A ,B SU 1780536 A3 US 5037829 A ZA 8909076 A ZM 4289 A1 ZW 15889 A1 US 5441954 A US 5612354 A US 5185346 A US 5268380 A US 5028606 A US 5151421 A	15-07-1995 27-02-1992 07-06-1990 29-05-1990 13-06-1990 02-08-1995 02-08-1995 07-03-1997 17-08-1995 30-05-1990 06-06-1990 01-10-1996 30-09-1998 31-12-1995 12-07-1996 28-07-1990 30-10-1995 01-05-1996 08-07-1993 05-09-1990 05-07-1999 30-05-1990 28-05-1991 31-05-1990 07-12-1992 06-08-1991 31-07-1991 29-06-1990 17-07-1991 15-08-1995 18-03-1997 09-02-1993 07-12-1993 02-07-1991 29-09-1992	15-07-1995 27-02-1992 07-06-1990 29-05-1990 13-06-1990 02-08-1995 02-08-1995 07-03-1997 17-08-1995 30-05-1990 06-06-1990 01-10-1996 30-09-1998 31-12-1995 12-07-1996 28-07-1990 30-10-1995 01-05-1996 08-07-1993 05-09-1990 05-07-1999 30-05-1990 28-05-1991 31-05-1990 07-12-1992 06-08-1991 31-07-1991 29-06-1990 17-07-1991 15-08-1995 18-03-1997 09-02-1993 07-12-1993 02-07-1991 29-09-1992
US 4792561	A	20-12-1988	US 4921862 A	01-05-1990	
EP 0260744	A	23-03-1988	AT 83478 T AU 595064 B2 AU 7838587 A BG 61321 B2 BR 1101052 A3 CA 1323366 C CN 87106423 A ,C CS 9103826 A3 CY 1803 A DE 3783107 D1 DE 3783107 T2 DK 479487 A EP 0260744 A2 ES 2053524 T3 FI 873977 A ,B , GR 3006841 T3 HK 123694 A HU 45051 A2 IE 60514 B1 IL 83892 A	15-01-1993 22-03-1990 14-04-1988 30-05-1997 28-03-2000 19-10-1993 20-04-1988 15-04-1992 09-09-1987 28-01-1993 22-04-1993 16-03-1988 23-03-1988 01-08-1994 16-03-1988 30-06-1993 18-11-1994 30-05-1988 27-07-1994 21-11-1991	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/050471

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0260744	A	JP 1085975 A JP 1875175 C JP 5087071 B KR 9614353 B1 KR 9615004 B1 LT 2087 R3 LV 5029 A3 LV 5770 A4 NO 873840 A , B, NZ 221729 A PH 25022 A PT 85692 A , B SG 118994 G SU 1662350 A3 US 4859684 A ZA 8706881 A	30-03-1989 26-09-1994 15-12-1993 15-10-1996 23-10-1996 15-07-1993 10-06-1993 20-12-1996 16-03-1988 27-07-1989 28-01-1991 01-10-1987 28-04-1995 07-07-1991 22-08-1989 26-04-1989
WO 9716443	A 09-05-1997	AT 269322 T AT 212627 T AU 712435 B2 AU 7493396 A CA 2231143 A1 CN 1200732 A , C CY 2287 A CZ 9801272 A3 DE 69618999 D1 DE 69618999 T2 DE 69632751 D1 DK 1019395 T3 EA 980395 A1 WO 9716443 A1 EP 1106610 A1 EP 1019395 A1 ES 2171736 T3 HK 1027576 A1 HK 1036064 A1 HU 9802424 A2 IL 123567 A JP 11514635 T NO 980928 A NZ 321576 A PL 328230 A1 PT 1019395 T SI 1019395 T1 SK 55698 A3 TR 9800720 T2 US 5968952 A ZA 9609087 A	15-07-2004 15-02-2002 04-11-1999 22-05-1997 09-05-1997 02-12-1998 04-07-2003 16-12-1998 14-03-2002 26-09-2002 22-07-2004 06-05-2002 29-10-1998 09-05-1997 13-06-2001 19-07-2000 16-09-2002 24-05-2002 19-11-2004 28-10-1999 10-11-2002 14-12-1999 29-04-1998 28-05-1999 18-01-1999 31-07-2002 30-06-2002 11-02-1999 21-09-1998 19-10-1999 29-04-1998

**Utilisation d'un composé de formule (I) inhibiteur
de l'aromatase à des fins thérapeutiques
et composés de formule (I) en tant que tels**

DOMAINE DE L'INVENTION

5

La présente invention se rapporte à de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase et à leur utilisation dans le domaine médical, et plus spécifiquement dans la prévention et le traitement d'un cancer, particulièrement un cancer du sein, ou du psoriasis.

10

ART ANTERIEUR

15

Certains dérivés des benzazolinones et plus particulièrement de la benzoxazolinone, ont déjà été décrits pour leurs propriétés gonadotropes, antiprolifératives et immunomodulatrices (BERGER et al. 1981 ; BUTTERSTEIN, et al. 1988 ; SCHADLER et al. 1988).

20

Au cours des dix dernières années, une classe de composés azolés (imidazoles et triazoles) a montré une activité inhibitrice de l'aromatase ayant conduit à leur utilisation dans le traitement de certains cancers du sein (KUIJPERS et al. 1998 ; SERALINI et al. 2001 ; BRODIE et al. 2002).

25

On a montré que, chez les mammifères, et en particulier les humains, les œstrogènes sont synthétisés à partir des androgènes par catalyse enzymatique avec l'aromatase. Il est couramment admis qu'une inhibition de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez les mammifères, tels que le cancer du sein. Les autres maladies associées aux œstrogènes qui peuvent être traitées avec un composé inhibiteur de l'aromatase incluent l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le syndrome des ovaires polykystiques. On considère aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile pour le contrôle de la conception. Plus particulièrement, dans le cas du cancer du sein, il est dit qu'un composé inhibiteur de l'aromatase peut être avantageusement utilisé, en remplacement d'un traitement chirurgical classique tel que l'ovariectomie ou encore l'adrénalectomie.

On sait aussi qu'un composé inhibiteur de l'aromatase est utile dans la prévention ou le traitement du cancer de la prostate.

On a aussi mis en évidence l'intérêt d'utiliser un composé inhibiteur de l'aromatase pour le traitement du psoriasis.

5 On a notamment décrit des composés oléfiniques inhibiteurs de l'aromatase comprenant un ou plusieurs hétérocycles dans la demande de brevet européen n° EP-299 683. D'autres composés inhibiteurs de l'aromatase, tels que le composé désigné « TAN-931 », ont été décrits dans la demande de brevet européen n° EP-342 665. On connaît aussi
10 10 des composés inhibiteurs de l'aromatase diarylalkyl hétérocycliques tels que ceux décrits dans la demande PCT n° WO 94/13645 ou dans la demande PCT n° WO 02/087571. On connaît également des dérivés hétérocycliques d'aralkyle inhibiteurs de l'aromatase, comme décrit dans la demande de brevet européen n° EP-296 749. On a aussi décrit des
15 15 composés inhibiteurs de l'aromatase constitués de dérivés imidazolyl ou triazolyl de pyridine ou de dihydropyridine substituée par un phényle, comme dans les demandes de brevet européen n° EP-755 931 et n° EP-533 504, ou encore dans la demande PCT n° WO 90/06923. Des inhibiteurs de l'aromatase tricycliques condensés ont aussi été décrits
20 20 dans la demande de brevet européen n° EP-360 324.

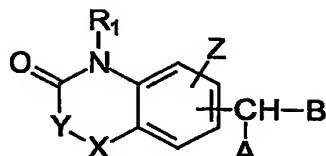
Toutefois, il existe un besoin, dans l'état de la technique, pour de nouveaux composés inhibiteurs de l'aromatase, utiles en thérapie, qui présentent de bonnes propriétés d'inhibition de cette enzyme, et qui soient dépourvus de toxicité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

25

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

La présente invention concerne la préparation de nouveaux dérivés azolés de diverses benzazolinones, (benzoxazolinone, benzothiazolinone, benzoselenazolinone, benzoxazinone, 30 benzothiazinone et indolinone), qui possèdent des propriétés inhibitrices de l'aromatase et sont doués de remarquables propriétés anticancéreuses et antipsoriasis.

L'invention a pour objet l'utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



(I)

dans laquelle :

- . R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C_1-C_6),
- 5 alkényle (C_1-C_6), ou alkynyle (C_1-C_6), linéaire ou ramifié,
- . X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou de sélénium ;
- . Y représente une liaison simple ou un groupement CH_2 , éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,
- . Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,
- 10 . A représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,
- . B représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, biphenyle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes,
- 15 les groupements phényle, naphtyle, biphenyle et hétéroaryle étant non susbtitués ou substiutés par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6), alkoxy (C_1-C_6), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène,
- 20 ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I),
- ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),
- pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au
- 25 traitement d'un cancer ou du psoriasis.

Par « hétéroaryle » on entend, selon l'invention, tout groupement mono- ou bi-cyclique contenant 5 à 10 chaînons et 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre. Sont inclus, au sens de l'invention, les groupes hétéroaryles contenant 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 chaînons. Sont inclus les groupes hétéroaryles comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

Les groupements aryle et hétéroaryle B d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus peuvent être substitués par 1, 2 ou 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆), alkoxy (C₁-C₆), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes 5 d'halogènes. Sont donc inclus, au sens de l'invention, les groupes C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- et C₆- alkyle, ainsi que les groupes C₁-, C₂-, C₃-, C₄-, C₅- et C₆- alkoxy.

Fait partie de l'invention tout sel d'addition d'un composé de formule (I) avec un acide pharmaceutiquement acceptable. Parmi les 10 acides pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, acétique, trifluoroacétique, lactique, succinique, fumrique, citrique, oxalique ou encore méthane sulfonique.

Fait partie de l'invention, tout sel d'addition d'un composé de formule (I) à une base pharmaceutiquement acceptable. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on cite de préférence, à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou encore la triéthylamine.

On a montré selon l'invention que les composés de formule (I) définis ci-dessus sont d'une grande innocuité, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Ainsi, on a montré que les composés de formule (I) ne sont pas cytotoxiques *in vitro*. On a aussi montré qu'un composé de formule (I) ne présente aucun danger, même à forte dose, lorsqu'il est administré à l'individu.

On a aussi montré selon l'invention que les composés de formule (I) possèdent une bonne capacité à inhiber l'aromatase. Certains des composés de formule (I) présentent un pouvoir inhibiteur IC₅₀ de l'ordre de 1 nM.

On a également montré que les composés de formule (I) sont actifs *in vivo*, comme l'illustre leur capacité à inhiber et, dans certains cas, bloquer, l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

De manière générale, les composés de formule (I) préférés selon l'invention sont les composés n° 1 à 51, décrits aux exemples 1 à 51, dont la structure est détaillée dans le Tableau IV.

Une première famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe B est choisi parmi :

- un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

Une seconde famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

Une troisième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.

Une quatrième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyde ou 1,2,4 triazolyde.

Une cinquième famille de composés de formule (I) préférés selon l'invention est constituée des composés pour lesquels, simultanément :

- (i) le groupe B est choisi parmi :
 - un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
 - un hétérocycle pyridine ;
- (ii) le groupe R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- (iii) le groupe Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy ; et
- (iv) le groupe A représente un groupe 1,3-imidazolyde ou 1,2,4 triazolyde.

L'invention a aussi pour objet un composé inhibiteur de l'aromatase, tel que défini ci-dessus, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.

L'invention est également relative, à titre de composé nouveau, à l'un quelconque des composés de formule (I) tels que décrits dans la présente description.

Dans leur utilisation en thérapie, les composés de formule (I) sont particulièrement utiles lorsqu'ils sont mis en œuvre pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement de troubles et de pathologies associées aux œstrogènes chez
5 les mammifères, tels que le cancer du sein, l'endométriose, le cancer du col de l'utérus, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le syndrome des ovaires polykystiques.

Un composé de formule (I) est également avantageusement utilisé pour la fabrication d'une composition pharmaceutique destinée au
10 traitement du psoriasis.

La présente invention a en outre pour objet une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule générale (I) décrit ci-dessus, en association avec au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables.
15

Pour formuler une composition pharmaceutique selon l'invention, l'homme du métier pourra avantageusement se référer à la dernière édition de la Pharmacopée Européenne ou de la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP).

20 L'homme du métier pourra notamment avantageusement se référer à la 4^{ème} édition « 2002 » de la Pharmacopée Européenne, ou encore à l'édition USP 25-NF20 de la pharmacopée américaine (U.S. Pharmacopeia).

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que
25 définie est adaptée pour une administration quotidienne, de préférence par voie orale ou topique, d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 1 µg et 10 mg et de préférence entre 0,5 mg et 10 mg.

Avantageusement, une composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus est adaptée pour une administration systémique quotidienne d'une quantité d'un composé de formule (I) comprise entre 0,5 mg et 10 mg.
30

Lorsque la composition selon l'invention comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie

topique et/ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale.

On préfère une administration par voie systémique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), par exemple par voie orale, pour la prévention ou le traitement d'un cancer .

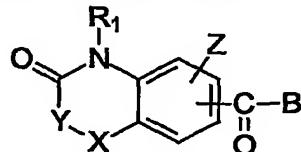
On préfère une administration par voie topique d'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) pour le traitement du psoriasis.

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour prévenir un cancer chez un patient, préférentiellement un cancer associé aux oestrogènes, ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

L'invention concerne aussi une méthode pour traiter un psoriasis chez un patient ladite méthode comprenant une étape au cours de laquelle on administre au patient une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou d'une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

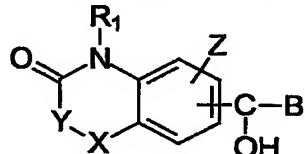
La présente invention concerne également le procédé d'obtention des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R₁, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I) obtenu selon l'un des protocoles expérimentaux décrit par

BONTE et al. (1974), AICHAOUI et al. (1990, 1991 et 1992), MOUSSAVI et al. (1989), SASTRY et al. (1988) et YOUS et al. (1994)
qui est réduit pour obtenir un composé de formule (III)

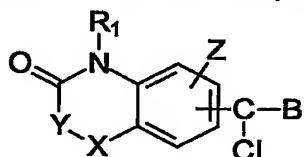


(III)

5 dans laquelle R₁, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

qui est ensuite :

- soit traité par le carbonyldiimidazole afin d'obtenir un composé de 10 formule (I).
- soit traité par le chlorure de thionyle pour conduire intermédiairement à un composé de formule (IV) non isolé.



(IV)

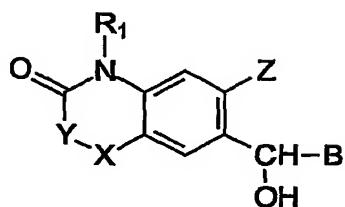
15 qui est mis en réaction avec un dérivé azolé : imidazole, triazole ou tétriazole, afin d'obtenir les composés de formule (I)

Les séparations préparatives des énantiomères de certains composés choisis parmi les plus actifs ont été réalisées à l'aide de colonnes de phase stationnaire chirale polysaccharide (cellulose ou 20 amylose) en utilisant des phases mobiles apolaires.

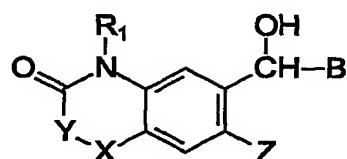
La pureté optique de chaque énantiomère isolé a ensuite été évaluée à l'aide des colonnes analytiques de même phase stationnaire chirale que celle ayant permis leur séparation préparative et dans les mêmes conditions opératoires.

25 Les matières premières utilisées dans le procédé précédemment décrit sont soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme du métier d'après la littérature et les exemples de préparation donnés ci-après.

Par exemple, il est possible de préparer les composés de formule (IIIa) ou (IIIb)



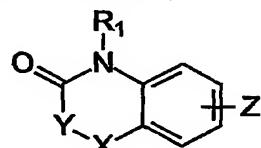
5 (IIIa)



(IIIb)

dans laquelle R₁, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

par réaction d'un composé de formule (V)



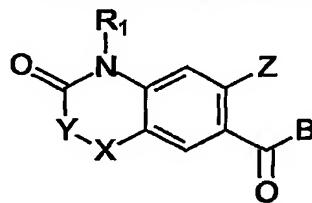
10 (V)

dans laquelle R₁, X, Y et Z ont la même signification que dans la formule (I)

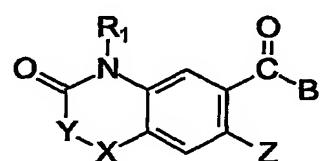
. soit avec un chlorure ou un anhydride d'acide de formule B-COCl ou (B-CO)₂O, en présence de trichlorure d'aluminium et de 15 diméthylformamide

. soit avec un acide de formule B-COOH, en présence d'acide polyphosphorique

pour obtenir un composé de formule (IIa) ou (IIb)



20 (IIa)

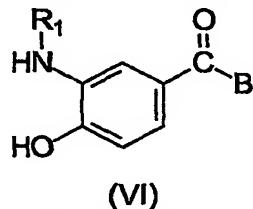


(IIb)

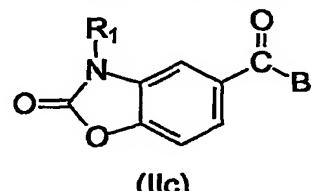
dans laquelle R₁, X, Y, Z et B ont la même signification que dans la formule (I)

qui est réduit par le borohydrure de sodium pour obtenir un composé de formule (IIIa) ou (IIIb)

Un autre exemple de préparation des composés de formule (I) consiste à utiliser les 4-acyl 2-aminophénols de formule (VI)



- 5 dans laquelle R₁ et B ont la même signification que dans la formule (I) pour accéder par hétérocyclisation selon un protocole décrit par AICHAOUI et al. (1990) aux 5-acyl benzoxazolinones de formule (IIc)



- 10 qui sont ensuite soumises à la même séquence réactionnelle que précédemment.

D'autres voies de synthèse des composés de formule (I) selon l'invention sont décrites dans les exemples et illustrées dans les figures 4 et 5.

- 15 La présente invention est en outre illustrée par les figures et les exemples suivants.

DESCRIPTION DES FIGURES

La Figure 1 illustre un premier schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

La Figure 2 illustre un second schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

La Figure 3 illustre un troisième schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention.

25 La figure 4 illustre un schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention, du type 5-benzothiazolinone.

La figure 5 illustre un schéma de synthèse d'un composé de formule (I) selon l'invention, du type 6-benzoselenazolinone.

EXEMPLES

Les modes de réalisation suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation de l'invention.

5

Les produits décrits dans les « préparations » ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des composés de formule (I) de l'invention.

10 **A. Méthode générale de synthèse des composés de formule (I) de l'invention.**

A.1. Préparation 1 : 6-AcyI benzazinones et 7-acyl-benzothiazinone (Tableau I-A)

15 Les 6-acyl benzoxazolinones, benzothiazolinones, benzoxazinones, indolinones et 7-acyl-benzothiazinones et benzoselenazolinones sont obtenues à partir des benzazolinones correspondantes selon deux procédés connus et utilisant soit le chlorure ou l'anhydride d'acide en présence de trichlorure d'aluminium dans le diméthylformamide (Méthode B), soit l'acide organique lui-même en 20 présence d'acide polyphosphorique (Méthode A) (AICHAOUI et al, 1992 ; BONTE et al, 1974 ; SASTRY et al, 1988 ; YOUS et al, 1994).

A.2. Préparation 2 : 5-AcyI benzoxazolinones (Tableau II).

25 Les 5-acyl benzoxazolinones sont préparées à partir des 4-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par AICHOUI et al, (1990).

A.3. Préparation 3 : 7-AcyI benzoxazinones (Tableau II)

30 Les 7-acyl benzoxazinones sont préparées à partir des 5-acyl-2-aminophénols selon le procédé décrit par MOUSSAVI et al. (1989).

30

A.4. Préparation 4 : Hydroxyarylméthyl benzazinones (Tableau III-A)

35 Solubiliser l'acyl benzazinone dans le méthanol (R_1 = alkyle, méthode A) ou dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (R_1 = H, méthode B). Ajouter lentement et sous agitation 2 équivalents de borohydrure de sodium puis agiter à température ambiante pendant trois

heures et acidifier par de l'acide chlorhydrique 6M. Essorer le précipité, laver à l'eau, sécher et recristalliser dans un solvant convenable.

B. Exemples de synthèse des composés de formule (I)

5

Exemple 1: 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one. Dans 30 ml d'acetonitrile, 5 mmole de 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one et 5 mmole de *N,N'*-carbonyldiimidazole sont chauffés à reflux pendant 24 heures.

10 Le solvant est ensuite évaporé sous vide. Le résidu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu et trituré avec de l'éther de pétrole puis essoré. F°C: 122-126 °C.

15 20 **Exemples 2 à 19 :** En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les produits des exemples 2 à 19 (tableau IV)

25 **Exemple 20 :** la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one. Le Chlorure de thionyle (15 mmol) est ajouté à une solution du 1*H*-1,2,4-triazole (60 mmol) dans l'acetonitrile (30 ml). Le milieu réactionnel est agité 1h à température ambiante avant d'être filtré. La solution obtenue est ajoutée goutte à goutte à une solution du 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (4 mmol) dans l'acetonitrile (10 ml). Après 5 h d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est trituré avec 100 ml d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique 6M et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est alcalinisée par une solution saturée de carbonate de sodium puis

extraite à deux reprises par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne. Les fractions contenant le produit pur sont évaporées et le résidu obtenu et tritiqué avec de l'éther de pétrole puis essoré. F °C 127-130 °C.

5 Exemples 21 à 24 : En procédant comme dans l'exemple 20, mais en remplaçant la 6-[1-hydroxy-1-(4-cyanophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one par l'hydroxyarylméthyl benzazinone adéquate, on obtient les
10 produits des exemples 21 à 24 (tableau IV)

Exemples 25 à 43

En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

15

- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (25). F °C 193-195 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (26). F °C 73-74 °C

20

- 6-[(4-Chlorophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (27). F °C 76-78 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(4*H*-1,3,4-triazol-4-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (28).

25

- F °C 225-226 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (29).

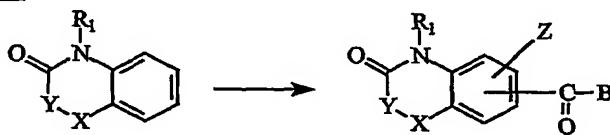
F °C 76-78 °C

30

- 5-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (30). F °C 108-111 °C
- 3-Méthyl-5-[1*H*-imidazol-1-yl-(phényl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (31). F °C 133-135°C
- 3-Méthyl-5-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (32). F °C 135-138°C

- 5-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (**33**).
F °C 70-74°C
- 5-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one (**34**).
F °C 125-130°C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**35**). F °C 55-60 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**36**).
F °C 65-68 °C
- 3-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**37**).
F °C 150-154 °C
- 6-[(4-Chlorophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**38**).
F °C 106-112 °C
- 6-[1*H*-Imidazol-1-yl(4-nitrophényl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (**39**). F °C 238-241
- 4-Méthyl-7-[1*H*-imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (**40**).
F °C 66-68 °C
- 4-Méthyl-7-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (**41**).
F °C 160-164 °C
- 4-Méthyl-6-[phényl(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (**42**).
F °C 140-150 °C
- 7-[1*H*-Imidazol-1-yl(phényl)méthyl]-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one (**43**). F °C 187-189 °C

PREPARATION DES COMPOSES DES EXEMPLES 44 à 49 (Tableaux I-B, III-B, IV)



Ref	R ₁	X	Y	Z	Isomère	B
1	H	S	-	H	6	
2	CH ₂ CH ₃	S	-	H	6	
3	H	Se	-	H	6	
4	CH ₃	Se	-	H	6	
5	CH ₂ CH ₃	Se	-	H	6	
6	H	Se	-	H	6	
7	CH ₃	Se	-	H	6	
8	CH ₂ CH ₃	Se	-	H	6	

- 5 **6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one (1; Tableau I-B).** Dans une fiole de 100 ml contenant 35.0 g (265 mmol) chlorure d'aluminium, additionner goutte à goutte et sous agitation magnétique 5.9 ml de diméthylformamide (76 mmol). Pour suivre l'agitation pendant 25 minutes, ajouter lentement 5.0 g (33 mmol) de 2(*3H*)-benzothiazolone et chauffer à 90 °C. Additionner goutte à goutte 7.36 g de 4-nitrobezoyl chloride (40 mmol) et continuer d'agiter à 100-110 °C pendant 4 heures. Verser lentement le milieu réactionnel sur de la glace tout en agitant vigoureusement. Ajouter 15 ml d'acide chlorhydrique à 37% et poursuivre l'agitation durant 15 minutes. Essorer le précipité puis laver à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher le produit obtenu et le recristalliser dans le dioxane (5.85 g, 59 %). Rf = 0.39 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 260-265 °C; ir γ NH 3369 cm⁻¹, CO 1682 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, NO₂ 1521 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 7.8 Hz), 7.72-7.74 (m, 1H, H₅), 7.92 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 9.0 Hz), 8.09 (s, 1H, H₇), 8.36 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 9.0 Hz), 12.3 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₄H₈N₂O₄S)
- 10
- 15
- 20

- 3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (2).** Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 2.5 g (8.3 mmol) de la 6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one dans 25 ml d'acétone. Ajouter 3.5 g (25 mmol) de carbonate de potassium et chauffer à 60 °C pendant 1 heure. Ajouter goutte à goutte et sous agitation magnétique 0.08 ml (10 mmol) d'iodoéthane. Agiter à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu réactionnel évaporer l'acétone.
- Ajouter 70 ml d'eau et 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, le sécher et le recristalliser par l'acétonitrile (2.33 g, 85 %). Rf = 0.69 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5): mp 148-152 °C; ir γ CO 1678 cm⁻¹, 1622 cm⁻¹, NO₂ 1518 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (t, 3H, CH₃), 4.00 (q, 2H, CH₂), 7.54 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.77 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.1 Hz, J₅₋₇ = 1.8 Hz), 7.93 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 9 Hz), 8.17 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ = 1.8 Hz), 8.35 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 9 Hz). Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₄S)
- 4-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (3).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1) page 2. 2(3H)-benzoselenazolone (5 g, 25 mmol), diméthylformamide (4.5 ml, 58 mmol), chlorure d'aluminium (26.9 g, 202 mmol) et 4 -cyanobenzoyl chloride (6.58 g, 30 mmol), le produit 3 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (4.1 g, 50 %). Rf = 0.41 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 230-232 °C; ir γ NH 3248 cm⁻¹, CN 2229 cm⁻¹, CO 1701 cm⁻¹, 1678 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.22 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 9.0 Hz), 7.67-7.70 (m, 1H, H₅), 7.82 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.1 Hz), 8.00 (d, 2H, H₂', H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.16 (s, 1H, H₇), 12.18 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₅H₁₈N₂O₂Se)
- 30 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (4).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1)

page 2. 3-methyl-2(3*H*)-benzoselenazolone (5 g, 24 mmol), diméthylformamide (4.2 ml, 54 mmol), chlorure d'aluminium (25 g, 189 mmol) et 4-cyanobenzoyl chloride (4.7 g, 28 mmol), le produit 4 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (6.4 g, 80 %). $R_f = 0.51$

5 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 205-210 °C; ir γ CN 2231 cm^{-1} , CO 1699 cm^{-1} , 1658 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H, CH₃), 7.45 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.76- 7.78 (m, 1H, H₅), 7.83 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.1 Hz), 8.02 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.25 (s, 1H, H₇). Anal. (C₁₆H₁₀N₂O₂Se)

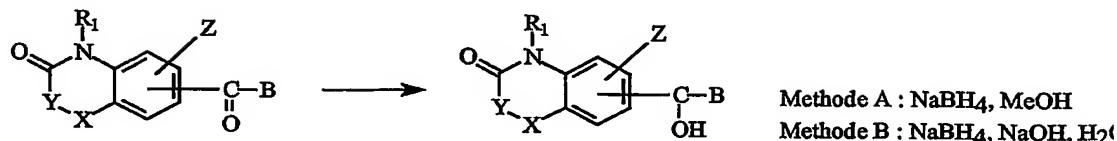
10

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl) carbonyl] benzonitrile (5). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. **4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile** (1.2 g, 3.7 mmol), acetone (50 ml), carbonate de 15 potassium (1.52 g, 11 mmol) et iodoethane (0.35 ml, 4.4 mmol), le produit 5 obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (1.1 g, 87 %). $R_f = 0.55$ (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 130-135 °C; ir γ CN 2231 cm^{-1} , CO 1697 cm^{-1} , 1674 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (t, 3H, CH₃), 4.00 (q, 2H, CH₂), 7.50 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 7.76 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.4 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.85 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.4 Hz), 8.02(d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.4 Hz), 8.27(s, 1H, H₇). Anal. (C₁₇H₁₂N₂O₂Se)

6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (6). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1) page 2. 3-methyl-2(3*H*)-benzoselenazolone (5 g, 24 mmol), diméthylformamide (4.2 ml, 54 mmol), chlorure d'aluminium (25 g, 189 mmol) et 4-nitrobenzoyl chloride (5.62 g, 30 mmol), le produit 6 obtenu et le recristalliser dans le acétonitrile (6.2 g, 70 %). $R_f = 0.45$ (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 241-245 °C; ir γ NH 3250 cm^{-1} , CO 1695 cm^{-1} , 1647 cm^{-1} , NO₂ 1520 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 7.70 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.4 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.91 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 9.0 Hz), 8.18 (d,

1H, H₇, J₇₋₅ = 1.5 Hz), 8.35 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 9.0 Hz), 12.2 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₄H₈N₂O₄Se)

- 3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (7).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. 6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.5 g, 7.2 mmol), acetone (100 ml), carbonate de potassium (2.99 g, 22 mmol) et iodométhane (0.54 ml, 8.6 mmol), le produit 7 obtenu et le recristalliser dans le acétone (2.42 g, 93 %). R_f = 0.37 (EtOAc/Cyclohexane = 3/7): mp 151-155 °C; ir γ CO 1680 cm⁻¹, 1655 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.45 (s, 3H, CH₃), 7.44 (d, 1H, H₄, J = 8.7 Hz), 7.78 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.7 Hz, J₅₋₇ = 1.8 Hz), 7.92 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 9.0 Hz), 8.28 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ = 1.8 Hz), 8.36 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 9.0 Hz). Anal. (C₁₅H₁₀N₂O₄Se)
- 3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (8).** Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (2) page 2. 6-(4-Nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.5 g, 7.2 mmol), acetone (100 ml), potassium carbonate (2.99 g, 22 mmol) et iodoéthane (0.69 ml, 8.6 mmol), le poroduit 8 obtenu et le recristalliser dans le méthanol (2.2 g, 82 %). R_f = 0.60 (EtOAc/Cyclohexane = 4/6): mp 97-102 °C; ir γ CO 1678 cm⁻¹, 1657 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.20 (t, 3H, CH₃), 4.01 (q, 2H, CH₂), 7.51 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.4 Hz), 7.78 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.4 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.94 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.7 Hz), 8.30 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ = 1.5 Hz), 8.37 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 8.7 Hz). Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₄Se)

Réduction (Tableau III-B)

Ref	R ₁	X	Y	Z	Isomère	B	Methode
1a	CH ₂ CH ₃	S	—	H	6		A
2a	H	Se	—	H	6		A
3a	CH ₃	Se	—	H	6		A
4a	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6		A
5a	CH ₃	Se	—	H	6		A
6a	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6		A

5

- 3-Ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (1a).** Dans un ballon de 100 ml contenant 2.3 g (7 mmol) de 3-ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (2.3 g, 7 mmol), ajouter 30 ml de méthanol. Ensuite, ajouter petit à petit et sous agitation magnétique, 0.3 g (7 mmol) de borohydrure de sodium. Poursuivre l'agitation pendant 2 heures à température ambiante. Evaporer la totalité du solvant à l'évaporateur rotatif, puis reprendre le résidu par 50 ml d'eau légèrement acide. Essorer le précipité formé, laver à l'eau, jusqu'à neutralité des eaux de lavage. Sécher le produit obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (2.2 g, 96 %). R_f = 0.4 (EtOAc / Cyclohexane = 5/5); mp 160-162 °C; ir γ OH 3423cm⁻¹, CO 1647cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14 (t, 3H, CH₃), 3.90 (q, 2H, CH₂), 5.89 (s, 1H, CH), 6.30 (s, 1H, OH, échangeable avec D₂O), 7.30 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.37-7.40 (m, 1H, H₅), 7.66-7.68 (m, 3H, H₇, H_{3'}, H_{5'}), 8.16 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.1 Hz). Anal. (C₁₆H₁₄N₂O₄S)

4-[Hydroxy(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl] benzonitrile (**2a**). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (**1a**) page 4. 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (2 g, 6.1 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.5 g, 6.1 mmol), le poroduit **2a** obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile. (1.4 g, 70 %). $R_f = 0.37$ (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 209-213 °C; ir γ OH 3506 cm^{-1} , NH 3146 cm^{-1} , CN 2227 cm^{-1} , CO 1695 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ 5.76 (s, 1H, CH), 6.17(s, 1H, OH, échangeable avec D₂O), 7.02 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 8.1$ Hz), 7.25 (dd, 1H, H₅, $J_{5-4} = 8.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.5$ Hz), 7.54 (d, 3H, H₃, H_{5'}, $J = 8.1$ Hz), 7.66 (d, 2H, H₂, H_{6'}, $J = 8.1$ Hz), 7.43 (d, 1H, H₇, $J_{7-5} = 1.5$ Hz), 11.85 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₅H₁₀N₂O₂Se)

4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (**3a**). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (**1a**) page 4. 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl] benzonitrile (2.0 g, 5.9 mmol), méthanol (50 ml) et borohydrure de sodium (1.2 g, 32 mmol), le poroduit **3a** obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (1.8 g, 90 %). $R_f = 0.38$ (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 205-208 °C; ir γ OH 3472 cm^{-1} , CN 2224 cm^{-1} , CO 1651 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.30 (s, 3H, CH₃), 5.80 (s, 1H, CH), 5.82 (s, 1H, OH, échangeable avec D₂O), 7.19 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 8.4$ Hz), 7.34-7.36 (m, 1H, H₅), 7.55 (d, 2H, H₃, H_{5'}, $J = 7.8$ Hz), 7.73-7.77 (m, 3H, H₇, H₂, H_{6'}). Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₂Se)

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(hydroxy)methyl]benzonitrile (**4a**).

Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (**1a**) page 4. 4-[(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)carbonyl]benzonitrile (1.1 g, 3.0 mmol), méthanol (15 ml) et borohydrure de sodium (0.06 g, 1.5

mmol), le poroduit 4a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (0.92 g, 86 %). $R_f = 0.31$ (EtOAc/Cyclohexane = 4/6); mp 132-134 °C; ir γ OH 3427 cm^{-1} , CN 2227 cm^{-1} , CO 1641 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (t, 3H, CH₃), 3.89 (q, 2H, CH₂), 5.80 (d, 1H, CH, $J = 3.9$ Hz), 5.19 (d, 1H, OH, $J = 3.6$ Hz, échangeable avec D₂O), 7.26 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 8.1$ Hz), 7.34 (dd, 1H, H₅, $J_{5-4} = 8.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.8$ Hz), 7.57 (d, 2H, H₃, H₅, $J = 8.4$ Hz), 7.75-7.79 (m, 3H, H₇, H₂, H_{6'}). Anal. (C₁₇H₁₄N₂O₂Se)

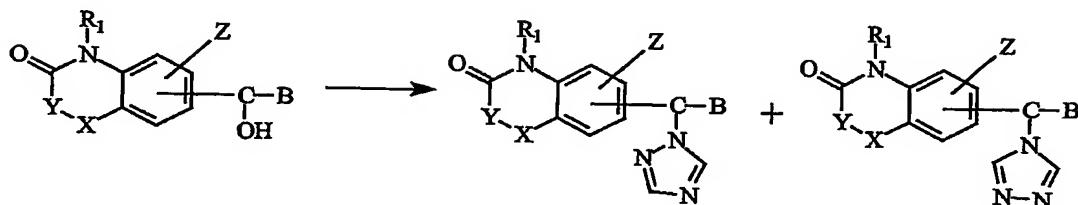
6-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-3-methyl-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (5a). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 3-Methyl-6-(4-nitrophenyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.3 g, 6.4 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.3 g, 6.4 mmol), le poroduit 5a obtenu et le recristalliser dans l'acétonitrile (1.9 g, 84 %). $R_f = 0.31$ (EtOAc / Cyclohexane = 4/6); mp 182-183 °C; ir γ OH 3406 cm^{-1} , CO 1645 cm^{-1} , NO₂ 1512 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.35 (s, 3H, CH₃), 5.88 (s, 1H, CH), 6.29 (s, 1H, OH, échangeable avec D₂O), 7.21 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 8.1$ Hz), 7.37 (dd, 1H, H₅, $J_{5-4} = 8.1$ Hz, $J_{5-7} = 1.8$ Hz), 7.64 (d, 2H, H₃, H₅, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (d, 1H, H₇, $J_{7-5} = 1.8$ Hz), 8.16 (d, 2H, H₂, H_{6'}, $J = 8.7$ Hz). Anal. (C₁₅H₁₂N₂O₄Se)

3-Ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (6a). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1a) page 4. 3-Ethyl-6-(4-nitrobezoyl)-1,3-benzoselenazol-2(3H)-one (2.2 g, 5.8 mmol), méthanol (30 ml) et borohydrure de sodium (0.3 g, 5.8 mmol), le poroduit 6a obtenu et le recristalliser dans l'acétate d'éthyle (1.2 g, 57 %). $R_f = 0.35$ (EtOAc / Cyclohexane = 4/6); mp 135-137 °C; ir γ OH 3420 cm^{-1} , CO 1653 cm^{-1} , NO₂ 1514 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (t, 3H, CH₃), 3.89 (q, 2H, CH₂), 5.87 (s, 1H, CH), 6.28 (s, 1H, OH, échangeable avec D₂O), 7.27 (d, 1H, H₄, $J_{4-5} = 8.4$ Hz), 7.36 (dd, 1H, H₅,

$J_{5-4} = 8.4$ Hz, $J_{5-7} = 1.8$ Hz), 7.65(d, 2H, H₃, H₅, $J = 9$ Hz), 7.76 (d, 1H, H₇, $J_{7-5} = 1.8$ Hz), 8.17-8.20 (m, 2H, H₂, H₆). Anal. (C₁₆H₁₄N₂O₄Se)

Substitution

5



Ref	R ₁	X	Y	Z	Isomère	triazole	B
1b	CH ₂ CH ₃	S	—	H	6	1,2,4	
2b	H	Se	—	H	6	1,2,4	
3b	CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	
4b	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	
5b	CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	
6b	CH ₂ CH ₃	Se	—	H	6	1,2,4	

EXEMPLE 44:

3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(*3H*)-one.

Dans un ballon de 100 ml dissoudre 4.83 g (70 mmol) de 1*H*-1,2,4-triazol dans 35 ml d'acétonitrile puis ajouter lentement 1.3 ml (18 mmol) de chlorure de thionyle. Pour suivre l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante. Essorer le filtrat obtenu. Le filtrat ajouter goutte à goutte dans un solution de 1.5 g (4.5 mmol) de 3-ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(*3H*)-one et 10 ml d'acétonitrile. Poursuivre l'agitation pendant 5 heures à température ambiante. Evaporer le solvant à l'évaporateur rotatif : Ajouter 100 ml d'eau et

ajouter à 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Extraire par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse alcalinisé par une solution de carbonate de potassium jusqu'à neutralité. Extraire par 150 ml de l'acétate d'éthyle, sécher la phase organique sur MgSO₄ puis l'évaporer et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc) (0.34 g, 20 %). R_f = 0.28 (EtOAc): mp 79-83 °C; ir γ CO 1676 cm⁻¹, 1602 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, 3H, CH₃), 3.93 (q, 2H, CH₂), 7.30-7.35 (m, 2H, CH, H₄), 7.40-7.47 (m, 3H, H₅, H_{3'}, H_{5'}), 7.62 (s, 1H, H₇), 8.12 (s, 1H, H_{triazole}), 8.23 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.69 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₇H₁₃N₅O₃S)

EXEMPLE 45 :

15 **4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile**. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[Hydroxy(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (1.5 g, 4.6 mmol), chlorure de thionyl (1.3 ml, 18 mmol), 1H-1,2,4-triazol (4.84 g, 70 mmol) et THF (35 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.17 g, 10 %). R_f = 0.46 (EtOAc): mp 223-226 °C; ir γ NH 3435 cm⁻¹, CN 2229 cm⁻¹, CO 1685 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (d, 1H, H₄, J₄₋₅ = 8.1 Hz), 7.13 (dd, 1H, H₅, J₅₋₄ = 8.1 Hz, J₅₋₇ = 1.5 Hz), 7.20 (s, 1H, CH), 7.33 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 7.8 Hz), 7.56 (d, 1H, H₇, J₇₋₅ = 1.5 Hz), 7.83 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 7.8 Hz), 8.08 (s, 1H, H_{triazole}), 8.62 (s, 1H, H_{triazole}), 11.83 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₁₇H₁₁N₅OSe)

EXEMPLE 46 :

30 **4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile**. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-

benzoselenazol-6-yl)methyl]benzonitrile (1.5 g, 4.4 mmol), chlorure de thionyl (1.3 ml, 18 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4.65 g, 67 mmol) et acétonitrile (40 ml), le poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.35 g, 20 %). Rf = 0.42 (EtOAc); mp 154-158 °C; ir γ CN 2229 cm⁻¹ CO 1657 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 3.37 (s, 3H, CH₃), 7.25-7.30 (m, 3H, CH, H₄, H₅), 7.34 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.7 Hz), 7.66 (s, 1H, H₇), 7.84 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 8.7 Hz), 8.09 (s, 1H, H_{triazole}), 8.64 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₈H₁₃N₅OSe)

10 EXEMPLE 47 :

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(hydroxy)methyl]benzonitrile (0.9 g, 2.5 mmol), chlorure de thionyl (0.7 ml, 10 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (2.68 g, 39 mmol) et acetonitrile (35 ml), le poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.2 g, 19 %). Rf = 0.44 (EtOAc); mp 95-98 °C; ir γ CN 2229 cm⁻¹, CO 1670 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (t, 3H, CH₃), 3.91 (q, 2H, CH₂), 7.26 (m, 2H, CH, H₄), 7.35-7.39 (m, 3H, H₅, H_{3'}, H_{5'}), 7.69 (s, 1H, H₇), 7.86 (d, 2H, H₂, H_{6'}, J = 8.1 Hz), 8.11 (s, 1H, H_{triazole}), 8.67 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₉H₁₅N₅OSe)

EXEMPLE 48

3-Methyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 6-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-3-methyl-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (1.5 g, 4.1 mmol), chlorure de thionyl (1.7 ml, 17 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (4.39 g, 64 mmol) et acétonitrile (40 ml), le poroduit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.29 g, 17 %). Rf = 0.46 (EtOAc); mp 190-195 °C; ir γ CO 1651 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.36 (s,

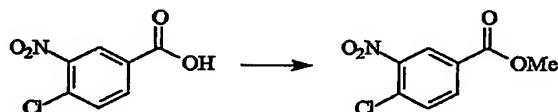
3H, CH₃), 7.30-7.35 (m, 3H, CH, H₄, H₅), 7.44 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.7), 7.69 (s, 1H, H₇), 8.12 (s, 1H, H_{triazole}), 8.24 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.7), 8.68 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₇H₁₃N₅O₃Se)

5 **EXAMPLE 49**

3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one. Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (1b) page 6. 3-ethyl-6-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one (1.2 g, 3.2 mmol), chlorure de thionyl (0.9 ml, 13 mmol), 1*H*-1,2,4-triazol (3.38 g, 49 mmol) et acétonitrile (35 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc) (0.28 g, 21 %). R_f = 0.44 (EtOAc): mp 79-82 °C; ir γ CO 1670 cm⁻¹, NO₂ 1520 cm⁻¹; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.13 (t, 3H, CH₃), 3.91 (q, 2H, CH₂), 7.27-7.39 (m, 3H, CH, H₄, H₅), 7.45 (d, 2H, H_{3'}, H_{5'}, J = 8.7 Hz), 7.70 (s, 1H, H₇), 8.12 (s, 1H, H_{triazole}), 8.24 (d, 2H, H_{2'}, H_{6'}, J = 8.7 Hz), 8.69 (s, 1H, H_{triazole})
Anal. (C₁₈H₁₅N₅O₃Se)

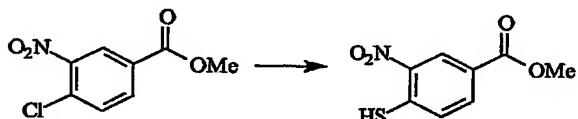
PREPARATION DES COMPOSES DES EXEMPLES 50 ET 51

20 **(Tableaux I-B, III-B, IV)**



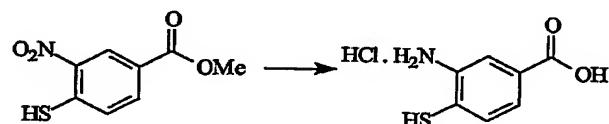
25 **Methyl 4-chloro-3-nitrenzoate (1).** Dissoudre le 4-chloro-3-nitro-benzoic acid (5.0 g, 24.8 mmol) dans 200 ml de méthanol et ajouter 4.15 ml (29.8 mmol) de triéthylamine. Refroidir dans un bain de glace-sel et ajouter goutte à goutte 3.19 ml (44.7 mmol) de chlorure d'acétyle. Agiter à reflux pendant 6 heures. Evaporer sous pression réduit le solvant. Reprendre le résidu par 100 ml d'eau et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer
30

sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (4.81 g, 92 %). Rf = 0.55 (EtOAc/Cyclohexane = 7/3); mp 79-80 °C; ir. CO 176 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (s, 3H, OCH₃), 7.90 (d, 1H, H₅, J₅₋₆ = 8.1 Hz), 8.15 (dd, 1H, H₆, J₆₋₅ = 8.1 Hz, J₅₋₂ = 1.5 Hz), 8.49(d, 1H, H₂, J₂₋₆ = 1.5 Hz). Anal. (C₈H₆ClNO₄).



10

Methyl-3-nitro-4-sulfanylbenzoate (2). Dans un ballon de 250 ml, mettre en suspension sulfate de sodium (2.7 g, 34 mmol) et methyl 4-chloro-3-nitrobenzoate (5 g, 23 mmol) dans 150 ml d'absolute éthanol. Agiter à température ambiante pendant 7 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml). Ajouter d'acide acétique jusque'à pH 2 et extraire 3 fois par de CH₂Cl₂ (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (3.9 g, 80 %). Rf = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane = 3/7); mp 98-101 °C; ir. SH 2546, CO 1722 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.31 (br s, 1H, SH, exchangeable with D₂O), 7.82 (d, 1H, H₅, J₅₋₆ = 8.2 Hz), 8.17 (dd, 1H, H₆, J₆₋₅ = 8.2 Hz, J₅₋₂ = 1.5 Hz), 8.41 (d, 1H, H₂, J₂₋₆ = 1.5 Hz). Anal. (C₈H₇NO₄S).

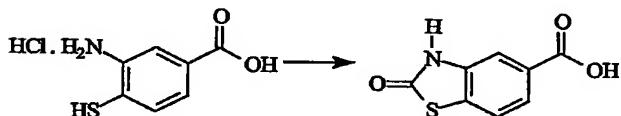


25

Chlorhydrate d'acide 3-Amino-4-sulfanyl benzoïque (3). Dans un ballon de 250 ml, mettre en suspension thin(II) chloride (17.3 g, 91.4

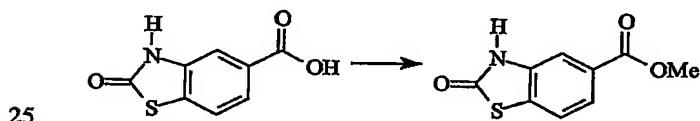
mmol) et methyl-3-nitro-4-sulfanylbenzoate (3.9 g, 18.3 mmol) dans 50 ml de 6 N HCl. Agiter à reflux pendant 4 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml). Essorer le précipité formé, le sécher et le recristalliser par l'éther (3.3 g, 81 %). Rf = 0.32 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 215-217 °C (décomposition); ir NH₂ 3331 cm⁻¹, SH 2511 cm⁻¹, CO 1711 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.42 (br s, 1H, SH, échangeable avec D₂O), 7.76 (d, 1H, H₅, J₅₋₆ = 8.2 Hz), 8.31 (dd, 1H, H₆, J₆₋₅ = 8.1 Hz, J₅₋₂ = 1.5 Hz), 8.44(d, 1H, H₂, J₂₋₆ = 1.5 Hz), 12.2 (br s, 1H, OH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₈H₁₀NO₂ClS).

10



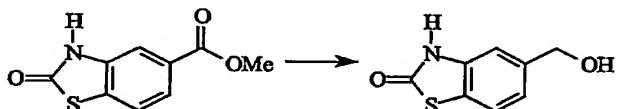
Acide 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolone-5-carboxylique (4).

15 Mélanger 5 g (24.3 mmol) de 3-amino-4-sulfanyl benzoic acid HCl salt et 14.6 g (243 mmol) d'urée. Agiter à 140-145 °C pendant 4 heures. Verser le milieu réactionnel sur de la glace (200 ml) et ajouter d'acide acétique 6N jusque'à pH 2. Essorer le précipité formé, le sécher et le recristalliser par l'éther (2.9 g, 49 %). Rf = 0.65 (MeOH/EtOH/Cyclohexane = 3/5/2), 20 mp 275-277 °C; ir OH 3099 cm⁻¹, CO 1718 cm⁻¹, NCO 1682 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (s, 1H, H₄), 7.69-7.72 (m, 2H, H_{5,6}), 12.10(br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O), 13.06 (br s, 1H, échangeable avec D₂O). Anal. (C₉H₇NO₃S).



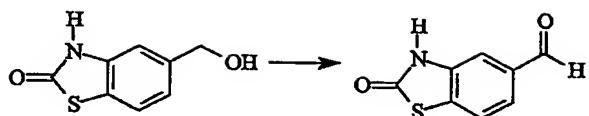
Methyl-2-oxo-2,3-benzothiazolone-5-carboxylate (5). Mettre le 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazolone-5-carboxylic acid (5.0 g, 24.8 mmol) dans 200 ml de méthanol. Refroidir dans un bain de glace-sel à 0 °C et ajouter goutte à goutte 9.34 ml (128.1 mmol) de chlorure de thionyle.

- 5 Agiter à reflux pendant 5 heures . Evaporer sous pression réduit le solvant. Reprendre le résidu par 100 ml d'eau et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (4.0 g, 75 %). R_f = 0.58 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 217-219 °C; ir CO 1695
- 10 cm⁻¹, NCO 1684 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 7.60 (d, 1H, H₄, J₄₋₆= 2.7 Hz), 7.67-7.69 (m, 2H, H_{6,7}), 12.13 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₉H₇NO₃S).

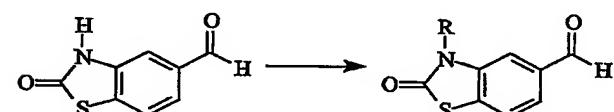


15

- 5-(Hydroxymethyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (6).** Dissoudre le methyl-2-oxo-2,3-benzothiazolone-5-carboxylate (5.0 g, 23.9 mmol) dans 100 ml de THF. Refroidir dans un bain de glace-sel et ajouter petit à petit 1.1 g (28.7 mmol) de LiAlH₄. Agiter à température ambiante pendant 3
- 20 heures. Ajouter lentement 100 ml d'eau dans le milieu réactionnel et ajouter d'acide acétique 1 N jusqu'à pH 7. Extraire 2 fois par de CH₂Cl₂ (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (3.4 g, 79 %). R_f = 0.33 (EtOAc/ Cyclohexane = 3/7); mp 178-181 °C; ir OH 3319 cm⁻¹, NCO 1684 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 4.49 (d, 2H, CH₂OH, J = 5.7 Hz), 5.26 (t, 1H, CH₂OH, J = 5.7 Hz, exchangeable with D₂O), 7.02 (d, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz), 7.09 (s, 1H, H₄), 7.45 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 11.85 (s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₈H₇NO₂S).



2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (7). Dissoudre le 5-(hydroxymethyl)-1,3-benzothiazol-2(3H)-one (1 g, 5.5 mmol) dans 100 ml de CH₂Cl₂. Ajouter 10 g (177 mmol) de dioxyde de manganese et agiter à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel essorer et évaporer le solvant sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml) (0.69 g, 69 %). R_f = 0.56 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 211-215 °C; ir CO 1730 cm⁻¹, NCO 1691 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 (s, 1H, H₄), 7.65 (d, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz), 7.80 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 9.95 (s, 1H, COH), 12.22 (br s, 1H, NH, échangeable avec D₂O). Anal. (C₈H₅NO₂S).



Ref	R	yield
8a	CH ₃	84%
8b	CH ₂ CH ₃	87%

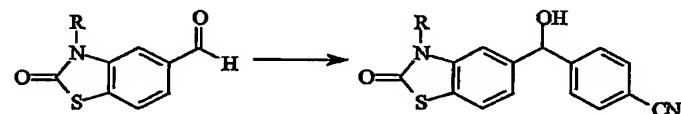
15

3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (8a). Dans un ballon de 100 ml, dissoudre 1.0 g (5.6 mmol) de la 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde dans 50 ml d'acétone. Ajouter 2.3 g (16.7 mmol) de carbonate de potassium et 0.42 ml (6.7 mmol) d'iodométhane. Agiter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel évaporer l'acétone. Ajouter 100 ml d'eau et l'extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par l'éther (10 ml)

(0.91 g, 84 %). R_f = 0.59 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 140-142 °C; ir CO 1682 cm⁻¹, NCO 1674 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.46 (s, 3H, NCH₃), 7.73-7.75 (m, 2H, H_{4,6}), 7.90 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 9.99 (s, 1H, COH). Anal. (C₉H₇NO₂S).

5

3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (8b). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (8a). 2-Oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2 g, 11.1 mmol), carbonate de potassium (4.6 g, 33.3 mmol), iodoéthane (1.1 ml, 13.3 mmol) et acétone (50 ml), le produit 8b obtenu et le purifier par l'éther (2.01 g, 87 %). R_f = 0.63 (EtOAc/Cyclo-hexane = 5/5); mp 155-156 °C; ir CO 1689 cm⁻¹, NCO 1664 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 6.7 Hz), 4.03 (q, 2H, CH₂CH₃, J = 6.7 Hz), 7.74 (dd, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz, J₆₋₄ = 2.1 Hz), 7.85 (d, 1H, H₄, J₄₋₆ = 2.1 Hz), 7.91 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 10.04 (s, 1H, COH). Anal. (C₁₀H₉NO₂S).



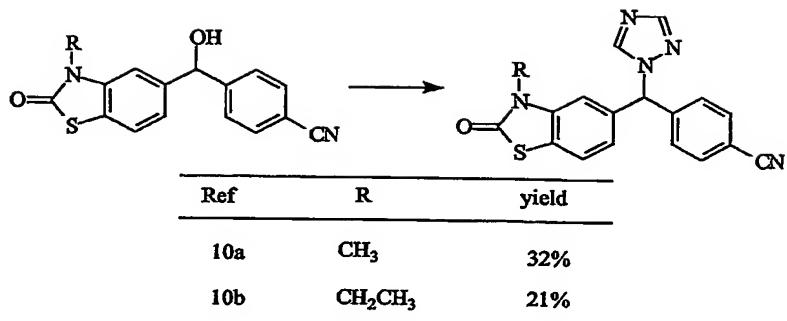
Ref	R	yield
9a	CH ₃	18%
9b	CH ₂ CH ₃	29%

20 4-[Hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile (9a).

Dissoudre le 4-bromobenzonitrile (1.9 g, 10.4 mmol) dans 20 ml de THF et ajouter 5.2 ml (10.4 mmol) de *i*-propyl magnesium chloride 2M solution dans THF. Agiter à température ambiante pendant 2 heures. Ensuite verser goutte à goutte 2 g (10.4 mmol) de 3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2 g, 10.4 mmol) préalablement dilué

dans 20 ml de THF. Ajouter lentement 100 ml d'eau dans le milieu réactionnel et extraire 2 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml). Sécher la phase organique sur du MgSO₄ et l'évaporer sous pression réduite et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc/C-hexane = 5/7) (0.55 g, 18 %) R_f = 0.29 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 183-186 °C; ir OH 3398 cm⁻¹, CN 2224 cm⁻¹, CO 1658 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.38 (s, 3H, NCH₃), 5.84 (d, 1H, CH, J = 3.9 Hz), 6.28 (d, 1H, OH, J = 3.9 Hz, échangeable avec D₂O), 7.16 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 7.36 (s, 1H, H₄), 7.54 (d, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz), 7.60 (d, 2H, H_{2,6'}, J_{2-3'} = 8.1 Hz), 7.75 (d, 2H, H_{3,5'}, J_{3'-2'} = 8.1 Hz). Anal. (C₁₆H₁₂N₂O₂S).

4-[Hydroxy(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl]benzonitrile (9b). Il est identique à celui décrit pour l'obtention de (9a). 3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-carbaldehyde (2g, 15 mmol), 4-bromobenzonitrile (1.7 g, 9.7 mmol), *i*-propyl magnesium chloride 2M solution dans THF (4.8 ml, 9.7 mmol) et THF (40 ml), le produit 9b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc/C-hexane = 3/7) (0.87 g, 29 %). R_f = 0.31 (EtOAc/Cyclohexane = 5/5); mp 156-158 °C; ir OH 3433 cm⁻¹, CN 2227 cm⁻¹, NCO 1674 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7.2 Hz), 3.93 (q, 2H, CH₂CH₃, J = 7.2 Hz), 5.97 (d, 1H, CH, J = 3.9 Hz), 6.30 (d, 1H, OH, J = 3.9 Hz, échangeable avec D₂O), 7.17 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.0 Hz), 7.45 (s, 1H, H₄), 7.56 (d, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.0 Hz), 7.62 (d, 2H, H_{2,6'}, J_{2-3'} = 8.1 Hz), 7.77 (d, 2H, H_{3,5'}, J_{3'-2'} = 8.1 Hz). Anal. (C₁₇H₁₄N₂O₂S).

5 **EXEMPLE 50 :**

4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile . Dans un ballon de 100 ml dissoudre 1.3 g (18.8 mmol) de 1H-1,2,4-triazol dans 20 ml d'acétonitrile puis ajouter lentement 0.37 ml (5.1 mmol) de chlorure de thionyle. Pour suivre l'agitation pendant 30 minutes à température ambiante. Essorer le filtrat obtenu. Le filtrat ajouter goutte à goutte dans un solution de 0.38 g (1.3 mmol) de 4-[hydroxy(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol -5-yl)methyl]benzonitrile et 10 ml d'acétonitrile. Poursuivre l'agitation pendant 5 heures à température ambiante. Evaporer le solvant à l'évaporateur rotatif : Ajouter 100 ml d'eau et ajouter à 6 N HCl jusqu'à l'obtention d'un pH acid. Extraire par 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse alcalinisé par une solution de carbonate de potassium jusqu'à neutralité. Extraire par 150 ml de l'acétate d'éthyle, sécher la phase organique sur MgSO₄ puis l'évaporer et le purifier par chromatographie sur gel de silice. (éluant: EtOAc/MeOH = 9/1) (0.14 g, 32 %). Rf = 0.54 (EtOAc/MeOH = 9/1): mp 122-125 °C; ir CN 2229 cm⁻¹, NCO 1680 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 (s, 3H, NCH₃), 7.10 (dd, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz, J₆₋₄ = 1.5 Hz), 7.27-7.28 (m, 2H, CH, H₄), 7.35 (d, 2H, H_{2,6'}, J₂₋3' = 8.4 Hz), 7.66 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 7.84 (d, 2H, H_{3,5'}, J_{3'-2'} = 8.4 Hz), 8.11 (s, 1H, H_{triazole}), 8.66 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₈H₁₃N₅OS).

EXEMPLE 51 :

4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile . Il est identique à celui décrit pour l'obtention
5 de (10a). 4-[Hydroxy(3-ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)methyl] benzonitrile) (0.87 g, 2.8 mmol), 1,2,4-triazole (2.9 g, 42.0 mmol), chlorure de thionyl (0.82 ml, 1.1 mmol) et acétonitrile (100 ml), le produit 2b obtenu et le purifier par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOAc/MeOH = 9/1) (0.21 g, 21 %). Rf = 0.58 (EtOAc/MeOH =
10 9/1); mp 125-127 °C; ir CN 2229 cm⁻¹, NCO 1674 cm⁻¹; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (s, 3H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz), 3.88 (q,
2H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz), 7.10 (dd, 1H, H₆, J₆₋₇ = 8.1 Hz, J₆₋₄ = 1.5 Hz),
7.29 (s, 1H, CH), 7.35 (d, 2H, H_{2,6'}, J_{2-3'} = 8.1 Hz), 7.40 (s, 1H, H₄), 7.68
15 (d, 1H, H₇, J₇₋₆ = 8.1 Hz), 7.86 (d, 2H, H_{2,6'}, J_{2-3'} = 8.1 Hz), 8.12 (s, 1H,
H_{triazole}), 8.69 (s, 1H, H_{triazole}). Anal. (C₁₉H₁₅N₅OS).

Les exemples ci-dessus illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations ci-dessus conduisent aussi à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de formule (I) de l'invention.

20

ETUDE PHARMACOLOGIQUE (Tableau V)**Exemple A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 g). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement.

La dose pour laquelle on observe 50 % de mortalité chez les animaux (DL₅₀) a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

30

Exemple B : Etude du pouvoir inhibiteur de l'aromatase in vitro

Les IC₅₀, concentrations inhibant 50% de l'activité de l'enzyme, ont été déterminées en utilisant des microsomes de placenta humain

comme source de l'enzyme selon la méthode à l'eau tritiée décrite par PURBA et al (1990).

- 5 Les composés les plus actifs présentent une IC50 voisine de 1 nanomolaire.

Exemple C : Etude de cytotoxicité cellulaire

- 10 Le protocole d'étude de la cytotoxicité cellulaire est adapté d'après MOSMANN (1983).

Il repose sur la transformation de MTT en formazan par la succinate deshydrogénase mitochondriale. Ce test est réalisé sur des cellules E293 de rein embryonnaire humain qui n'expriment pas l'aromatase.

- 15 Les résultats ont montré que les composés ne sont pas cytotoxiques.

Exemple D : Etude de l'activité *in vivo*

- 20 L'activité *in vivo* d'inhibition de l'aromatase par les composés de formule (I) selon l'invention a été testée selon le modèle établi par Bharnagar et al. (1990).

De manière générale, des rats femelles immatures de la lignée Sprague-Dawley d'un poids allant de 40 à 50 g ont été traitées avec une 25 dose d'androstène dione de 30 mg/kg pendant 4 jours, en l'absence ou en présence de doses variées des composés de formules (I).

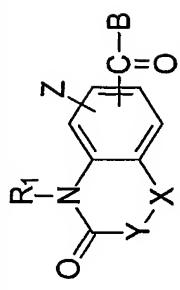
- Quatre heures après l'administration d'inhibiteur d'aromatase, les rats ont été sacrifiés. Leur utérus a été prélevé, débarrassé de la graisse et du tissu conjonctif adhérent, puis les utérus ont été pesés (poids 30 humide). Le poids sec des utérus a été déterminé le jour suivant après une étape de séchage pendant une nuit à 80°C.

Les résultats détaillés de l'activité *in vitro* et *in vivo* de divers inhibiteurs d'aromatase de formule (I) selon l'invention sont présentées dans le tableau V, dans la présente description.

Les résultats montrent que les composés de formule (I) selon 5 l'invention induisent une réduction de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione qui est dépendante de la dose du composé de formule (I) utilisée, avec, pour certains des composés de formule (I), une inhibition presque complète de l'hypertrophie utérine induite par l'androstènedione.

Tableau I - A: 6-ACYL-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOThIAZINONES

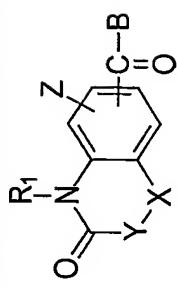
6-AcyI-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



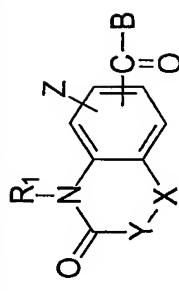
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	°C	Méthode
1a	H	O	-	H	-		260-261	B (AlCl ₃ /DMF)
2a	CH ₃	O	-	H	-		202-204	B
3a	H	O	-	H	CN		260-261	B
4a	CH ₃	O	-	H	CN		200-201	B
5a	CH ₃	O	-	H	-		181-182	B
6a	CH ₃	O	-	H	-		163-164	B

6-Acyloxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES



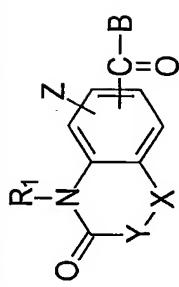
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F ^o C	Méthode
7a	H	S	-	H	-phenyl-C≡N		205-209	B
8a	CH ₃	S	-	H	-phenyl-C≡N		196-199	B
9a	CH ₂ CH ₃	S	-	H	-phenyl-C≡N		136-138	B
10a	H	CH ₂	-	H	-phenyl-C≡N		250-253	B
11a	H	O	CH ₂	H	Phenyl		182-185	A (PPA)

Tableau I-A (suite)-BENZZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES**6-Acy1-benzothiazolines, 6-acyl-benzoxazolines, 6-acyl-benzothiazinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones**

Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Méthode
12a	CH ₃	O	CH ₂	H	Phenyl	O ^{CH₃}	173-176	A
13a	H	O	CH ₂	H	-phenyl-CN	O ^H -N ^{CH₃} -C(=O)-phenyl-CN	280-283	B
14a	CH ₃	O	CH ₂	H	-phenyl-CN	O ^{CH₃} -N ^{CH₃} -C(=O)-phenyl-CN	208-211	B
15a	H	S	CH ₂	H	-phenyl-CN	O ^H -N ^{CH₃} -C(=O)-phenyl-CN	261-263	B
16a	CH ₃	S	CH ₂	H	-phenyl-CN	O ^{CH₃} -N ^{CH₃} -C(=O)-phenyl-CN	179-180	B

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES

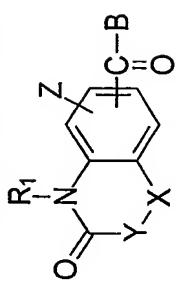
6-Acyl-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	Molécule	T°C	Méthode
17a	H	O	-	H	Phenyl	169-170	A (PPA)
18a	CH ₃	O	-	H	Phenyl	147-148	A
19a	H	S	-	H	Phenyl	216-217	A
20a	CH ₃	S	-	H	Phenyl	148-149	A
21a	CH ₃	O	-	H	4-chlorophenyl	190-191	A

Tableau I-A (suite)-BENZAZINONES ET 7-ACYL-BEZOTHIAZINONES

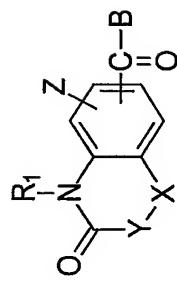
6-Acyt-benzoxazolinones, 6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoxazinones, 6-acyl-benzothiazinones et 7-acyl-benzothiazinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	Méthode
22a	CH ₃	S	-	H	B 176-177 A
23a	H	S	-	H	B 260-265 B
24a	H	O	CH ₂	H	B 281-282 B
25a	H	S	CH ₂	H	B 194-196 B

Tableau 1-B : 6-ACYL-BENZAZINONES

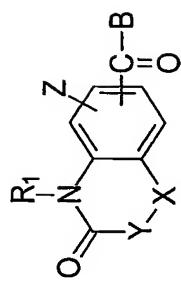
6-acyl-benzothiazolinones, 6-acyl-benzoselenazolinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	Isomère	Molécule	F°C	Méthode
1	H	S	-	H	-NO ₂		260-265	B (AlCl3/DMF)
2	CH ₂ CH ₃	S	-	H	-NO ₂		148-152	N-alkyl
3	H	Se	-	H	-CN		230-232	B
4	CH ₃	Se	-	H	-CN		205-210	B
5	CH ₂ CH ₃	Se	-	H	-CN		130-135	N-alkyl

				B
6	H	Se	-	241-245
7	CH ₃	Se	-	151-155
8	CH ₂ CH ₃	Se	-	97-102

**TABLEAU II : 5 et 7-ACYL-BENZAZINONES
5-Acyl-benzoxazolines, 7-acyl-benzoxazinones**

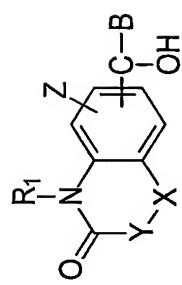


Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C	Préparation
26a	H	O	-	H	-		250-253	2
27a	H	O	-	H	-		307-310	2
28a	H	O	-	6-OCH ₃	-		224-226	2
29a	H	O	-	H	Phenyl		153-160	2
30a	CH ₃	O	-	H	Phenyl		152-156	2
31a	CH ₃	O	-	H	Phenyl-Cl		163-164	2

TABLEAU II (suite): 5 et 7-ACYL-BENZAZINONES
5-AcyI-benzoxazolinones, 7-acyl-benzoxazinones

32a	H	O	CH ₂	H	Phenyl		210-213	3
33a	CH ₃	O	CH ₂	H	Phenyl		117-119	3

Tableau III-A : DERIVES REDUITS
Hydroxyarylméthyl benzazinones



Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C
1b	H	O	-	H	-phenyl-CN	H-N-phenyl-C(=O)-O-phenyl-CN	195-197
2b	CH ₃	O	-	H	-phenyl-CN	CH ₃ -N-phenyl-C(=O)-O-phenyl-CN	145-146
3b	H	O	-	H	-CN	H-N-phenyl-C(=O)-O-phenyl-CN	130-131
4b	CH ₃	O	-	H	CN	CH ₃ -N-phenyl-C(=O)-O-phenyl-CN	83-85
5b	CH ₃	O	-	H	-pyridine-2-nitro	CH ₃ -N-phenyl-C(=O)-O-pyridine-2-nitro	243-245

Tableau III-A (suite) : DÉRIVES RÉDUITS
Hydroxyarylméthyl benzazinones

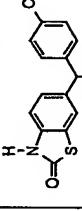
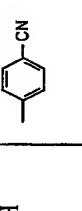
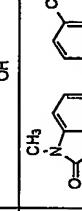
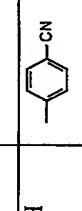
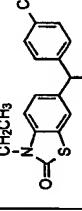
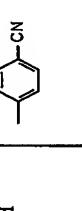
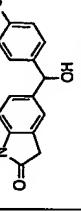
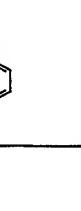
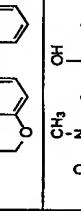
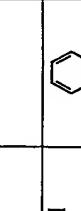
Ex.	R ₁	R ₂	X	Y	Z	B	Molécule	F _{CC}
6b	CH ₃	O	-		H			157-158
7b	H	S	-	H	-			202-203
8b	CH ₃	S	-	H	-			196-197
9b	CH ₂ CH ₃	S	-	H	-			146-150
10b	H	CH ₂	-	H	-			178-180
11b	H	O	CH ₂	H				180-182
12b	CH ₃	O	CH ₂	H				instable

Tableau III-A (suite): DERIVES REDUITS

Hydroxyarylméthylbenzazinones						
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule
13b	H	O	CH ₂	H	-phenyl-CN	
14b	CH ₃	O	CH ₂	H	-phenyl-CN	
15b	H	S	CH ₂	H	-phenyl-CN	
16b	CH ₃	S	CH ₂	H	-phenyl-CN	
17b	H	O	-	H	phenyl	
18b	CH ₃	O	-	H	phenyl	
19b	H	S	-	H	phenyl	
20b	CH ₃	S	-	H	phenyl	

21b	CH ₃	O	-	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c(Cl)c2</chem>	154-155
22b	CH ₃	S	-	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Sc2ccc(O)c(Cl)c2</chem>	152-155
23b	H	S	-	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c([N+](=O)[O-])c2</chem>	208-212
24b	H	O	CH ₂	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c1ccncc12</chem>	257-260
25b	H	S	CH ₂	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c1ccsc12</chem>	173-179
26b	H	O	-	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c1cc(C#N)cc2</chem>	208-212
27b	H	O	-	H	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c1cc(C#N)cc2</chem>	216-220
28b	H	O	-	6-OCH ₃	-	<chem>CN1C=CC=C1C(=O)Oc2ccc(O)c1cc(C#N)oc2C</chem>	156-157

Tableau III-A (suite) : DERIVES REDUITS
Hydroxyaryl methyl benzazinones

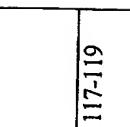
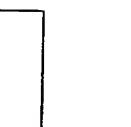
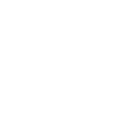
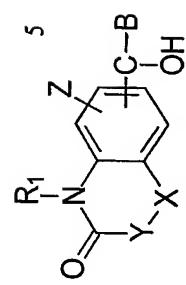
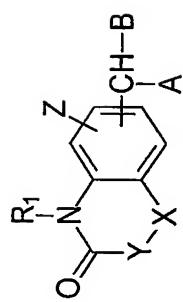
Ex.	R ₁	X	Y	Z	B	Molécule	F°C
29b	H	O	-	H	Phenyl		
30b	CH ₃	O	-	H	Phenyl		153-154
31b	CH ₃	O	-	H	Phenyl		127-128
32b	H	O	-	H	-Cl		149-153
33b	CH ₃	O	CH ₂	H	Phenyl		132-137

Tableau III-B : DÉRIVES REDUITS
Hydroxyméthyl benzazinone



Ex.	R ₁	X	Y	B	Isomère	Molécule	°F°C
1a	CH ₂ CH ₃	S	-	H	6		160-162
2a	H	Se	-	H	6		209-213
3a	CH ₃	Se	-	H	6		205-208
4a	CH ₂ CH ₃	Se	-	H	6		132-134
5a	CH ₃	Se	-	H	6		182-183
6a	CH ₂ CH ₃	Se	-	H	6		135-137
7a	CH ₃	S	-	H	5		183-186
8a	CH ₂ CH ₃	S	-	H	5		156-158

Tableau IV

Ex.	Code	R ₁	X	Y	Z	A	B	Molécule	°C
1	PCH113	H	O	-	H				122-126
2	PCH27	CH ₃	O	-	H				85-87
3	PCH119	H	O	-	H				113-117

Tableau IV (suite)

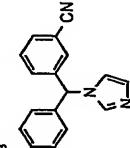
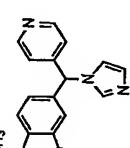
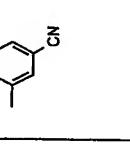
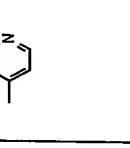
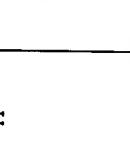
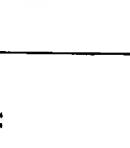
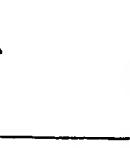
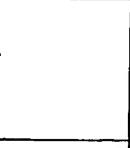
4	PCH122	CH ₃	O	-	H			185-187
5	PCH30	CH ₃	O	-	H			66-68
6	PCH116	CH ₃	O	-	H			60-65
7	PCH215	H	S	-	H			214-216
8	PCH165	CH ₃	S	-	H			105-108

Tableau IV (suite)

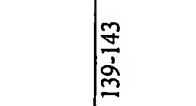
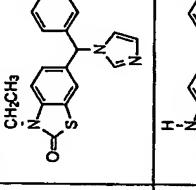
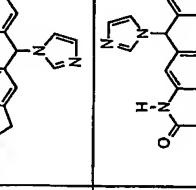
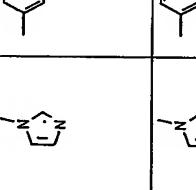
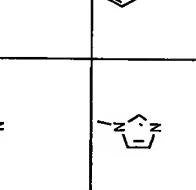
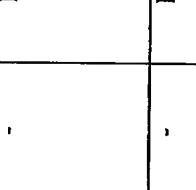
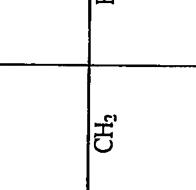
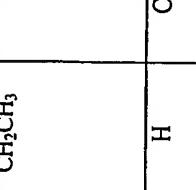
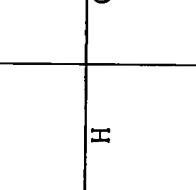
9	PCH241	CH ₂ CH ₃	S	-	H			95-98
10	PCH234	H	CH ₂	-	H			200-209
11	PCH218	H	O	CH ₂	H			139-143
12	PCH213	CH ₃	O	CH ₂	H			123-125
13	PCH225	H	O	CH ₂	H			135-140

TABLEAU IV (suite)

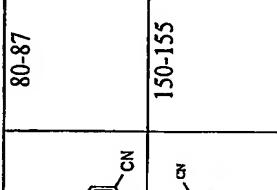
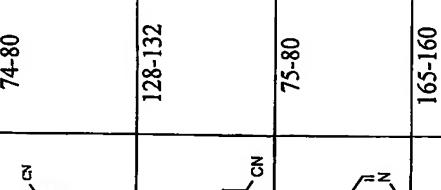
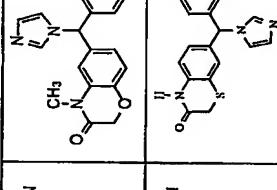
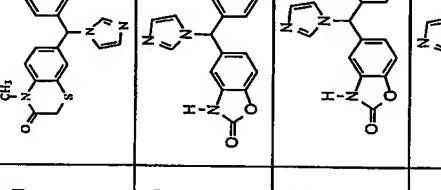
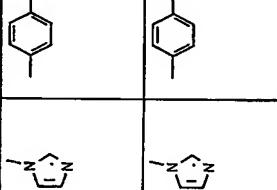
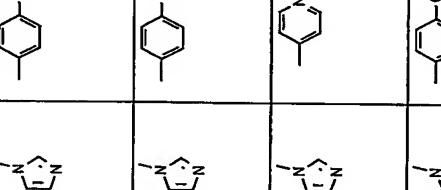
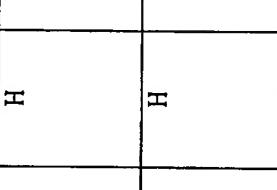
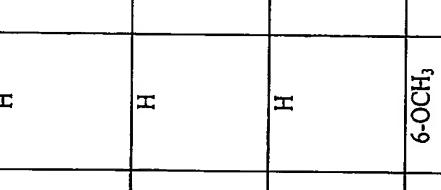
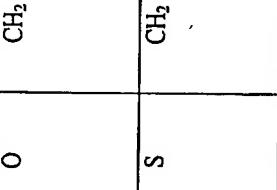
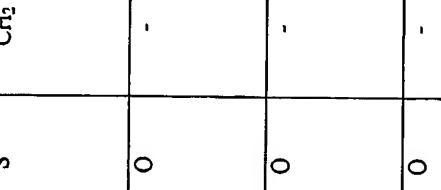
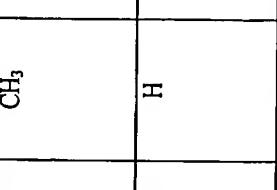
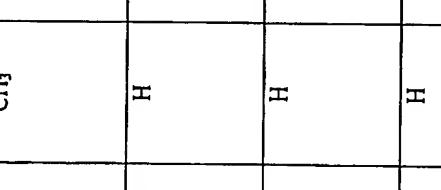
14	PCH222	CH ₃	O	CH ₂	H			80-87
15	PCH229	H	S	CH ₂	H			150-155
16	PCH240	CH ₃	S	CH ₂	H			74-80
17	PCH128	H	O	-	H			128-132
18	PCH129	H	O	-	H			75-80
19	GCA36	H	O	-	6-OCH ₃			165-160

Tableau IV (suite)

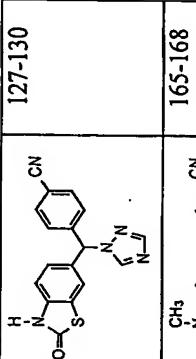
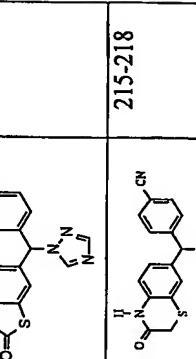
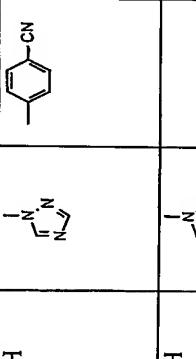
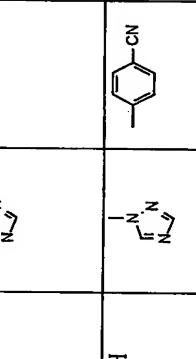
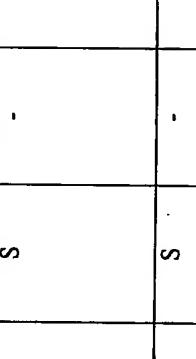
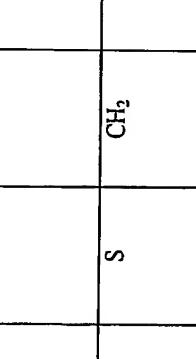
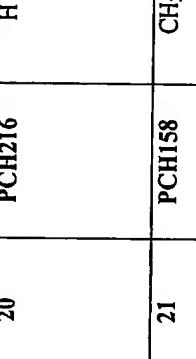
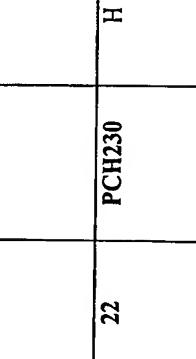
20	PCH216	H	S	-	H			127-130
21	PCH158	CH ₃	S	-	H			165-168
22	PCH230	H	S	CH ₂	H			215-218
23	PCH231	CH ₃	S	CH ₂	H			95-100

TABLEAU IV (suite)

24	PCH211	H	O	CH ₂	H						203-206
25	PCH10	H	O	-	H					193-195	
26	AL22	CH ₃	O	-	H					73-74	
27	PCH15	CH ₃	O	-	H					76-78	
28	PCH21	CH ₃	O	-	H					225-226	

TABLEAU IV (suite)

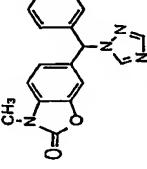
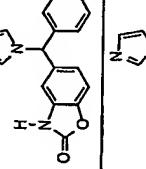
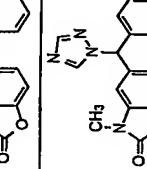
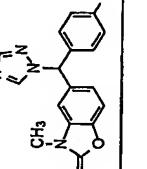
29	PCH20	CH ₃	O	-	H		77-79
30	PCH124	H	O	-	H		108-111
31	PCH31	CH ₃	O	-	H		133-135
32	PCH183	CH ₃	O	-	H		135-138
33	PCH160	CH ₃	O	-	H		70-74

TABLEAU IV (suite)

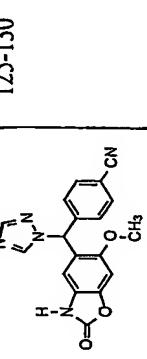
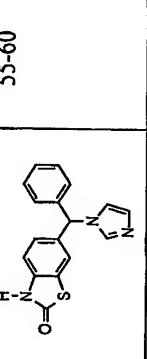
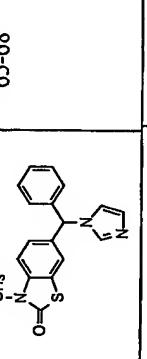
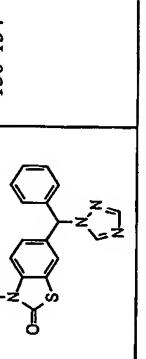
34	GCA37	H	O	-	6-OCH ₃		125-130
35	PCH100	H	S	-	H		55-60
36	PCH28	CH ₃	S	-	H		65-68
37	PCH208	CH ₃	S	-	H		150-154

Tableau IV (suite)

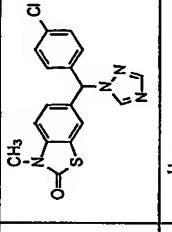
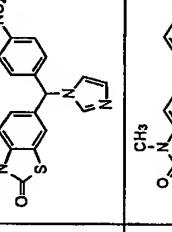
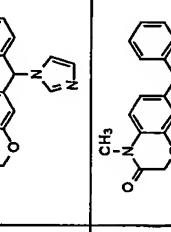
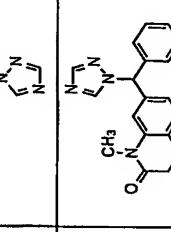
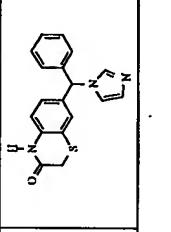
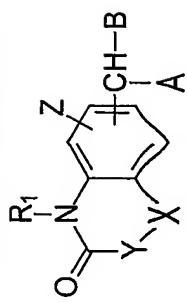
38	PCH164	CH ₃	S	-	H		106-112
39	PCH249	H	S	-	H		238-241
40	PCH19	CH ₃	O	CH ₂	H		66-68
41	PCH210	CH ₃	O	CH ₂	H		160-164
42	PCH214	CH ₃	O	CH ₂	H		140-150
43	PCH227	H	S	CH ₂	H		187-189

Tableau IV (Suite)



Ex.	Code	R ₁	X	Y	Z	A	B	Isomère	Molécule	F°C
44	PCH 243	CH ₂ CH ₃	S	-	H	-N=N-	—NO ₂	6	CH ₂ CH ₃	79-83
45	PCH 302	H	Se	-	H	-N=N-	—CN	6	CH ₂ CH ₃	223-226
46	PCH 300	CH ₃	Se	-	H	-N=N-	—CN	6	CH ₂ CH ₃	154-158
47	PCH 303	CH ₂ CH ₃	Se	-	H	-N=N-	—CN	6	CH ₂ CH ₃	95-98

TABLEAU IV (suite)

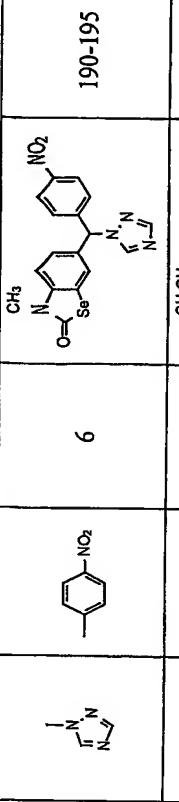
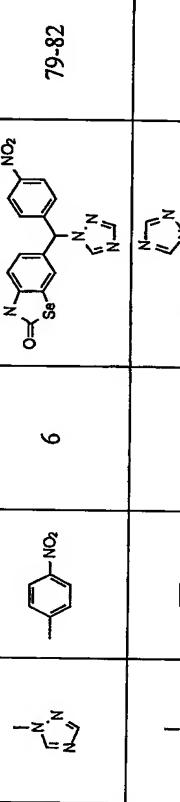
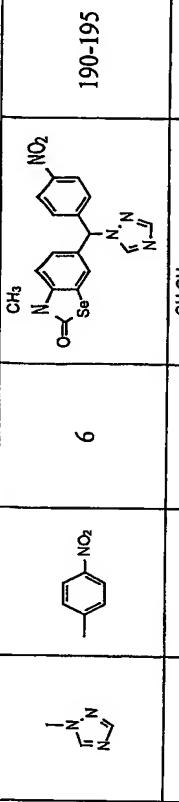
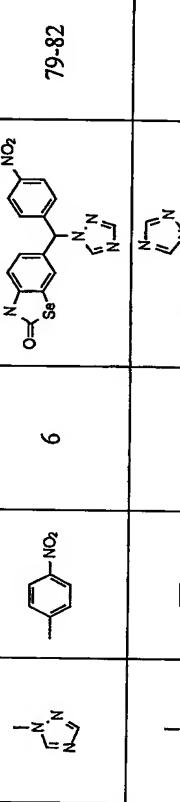
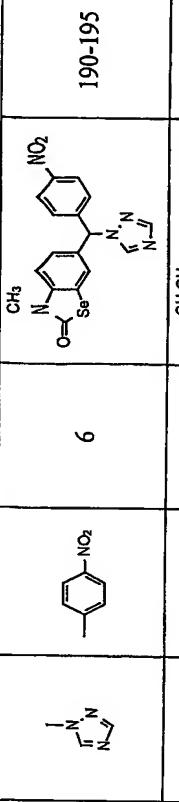
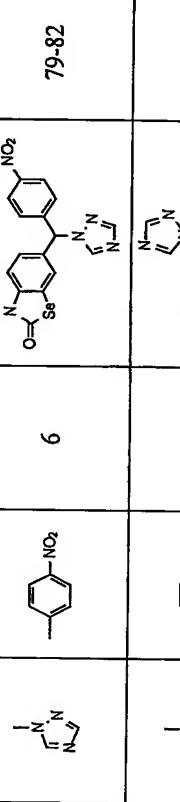
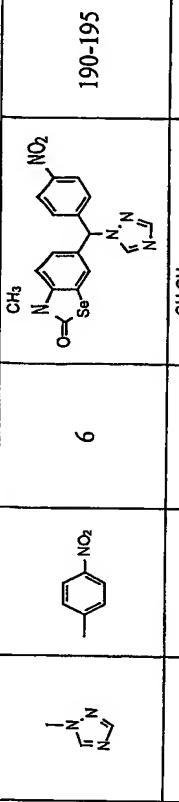
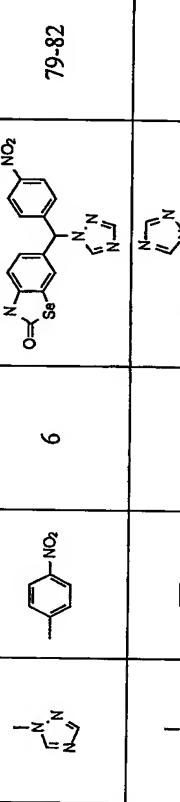
48	PCH 304	CH ₃	Se	-	H			6	190-195
49	PCH 305	CH ₂ CH ₃	Se	-	H			6	79-82
50	PCH 163	CH ₃	S	-	H			5	122-125
51	PCH 246	CH ₂ CH ₃	S	-	H			5	125-127

TABLEAU V
Résultats des essais *in vitro* et *in vivo* des composés de formule (I) selon l'invention

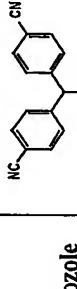
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (μg/Kg)
Letrozole		4.23	66 % (1) 57, 59 % (1) 74 % (3) 91, 86 % (5) 90 % (10) 94, 89 % (10)
(s)- Fadrozole			61 (h) 260 (e)

TABLEAU V (suite)

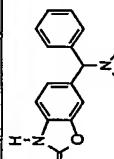
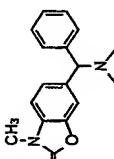
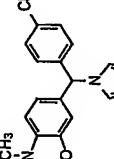
DERIVES BENZOXAZOLINONIQUES			
Dérivés benzoxazolinoniques substitués en position 6			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses
PCH10		84.63 (h) 103.3 (e)	
AL22		320 (h) 340 (e)	
PCH15		>2000 (h) nd (e)	

TABLEAU V (suite)

PCH30	<chem>*c1cc2c(cc1C(=O)N(*)c3cc(C#N)c(*)cn3)nc2[nH]1C(=O)O1</chem>	38.0 (h) 47.7 (e)	
PCH116	<chem>*c1cc2c(cc1C(=O)N(*)c3cc(C#N)c(*)cn3)nc2[nH]1C(=O)O1</chem>	33.7 (h) 34.6 (e)	
PCH113	<chem>*c1cc2c(cc1C(=O)N(*)c3cc(C#N)c(*)cn3)nc2[nH]1C(=O)O1</chem>	13.25 (h) 14.6 (e)	19 % (10) 50 % (100) 94 % (1000)
PCH27	<chem>*c1cc2c(cc1C(=O)N(*)c3cc(C#N)c(*)cn3)nc2[nH]1C(=O)O1</chem>	46.2 (h) 72 (e)	
PCH119	<chem>*c1cc2c(cc1C(=O)N(*)c3cc(C#N)c(*)cn3)nc2[nH]1C(=O)O1</chem>	25.05 (h) 27.7 (e)	

TABLEAU V (suite)

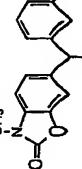
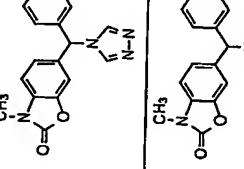
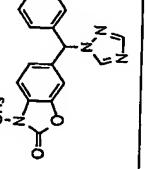
PCH122		18.63 (h) 23.25 (e)	39 % (10) 58 % (100) 92 % (1000)
PCH21		>3000 (h) nd (e)	
PCH20		>3000 (h) nd (e)	

TABLEAU V (suite)

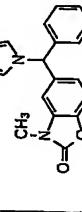
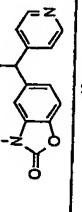
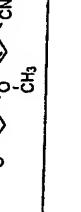
Dérivés benzoxazolinoniques substitués en position 5			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/kg)
PCH124		14.95 (h) 14.1 (e)	34 % (10) 71 % (100) 92 % (1000)
PCH31		46.6 (h) 50.1 (e)	
PCH129		26.8	
PCH128		5.83	29 % (1) 29 % (10) 53 % (100)
GCA36		19.9	

TABLEAU V (suite)

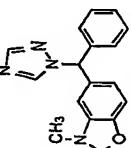
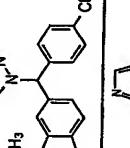
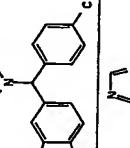
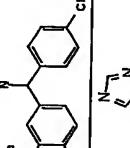
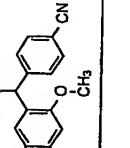
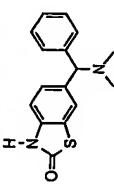
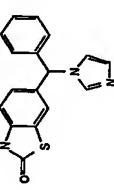
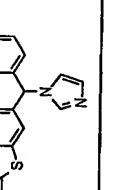
PCH183		1813	
PCH160		18.7	
PCH195		17.1	
PCH196		24.9	
GCA37		328	

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzothiazolinoniques			
Dérivés benzothiazolinoniques substitués en position 6			
Code	Composé	Activité <i>in vitro</i> IC_{50} (nM)	% d'inhibition aux doses ($\mu\text{g/Kg}$)
PCH100		33.65 (h) 34.0 (e)	
(+/-) PCH28		12.1 (h) 23.4 (e)	13 % (10) 25 % (100) 75 % (1000)
(E1) PCH28		24.35 (h) 24.9 (e)	
(E2) PCH28		26.43 (h) 22.6 (e)	
PCH215		4.04	0 % (1) 56 % (10) 90 % (100)

TABLEAU(V) suite

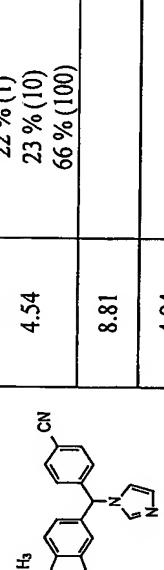
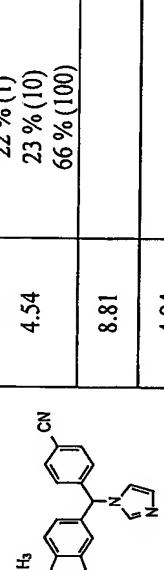
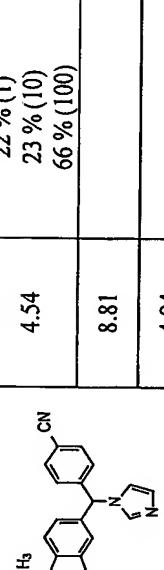
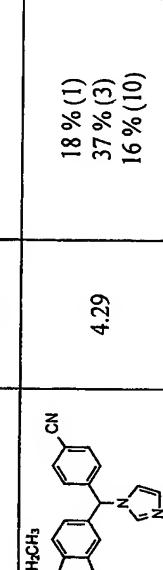
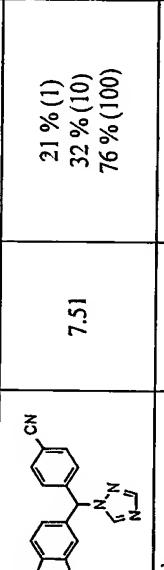
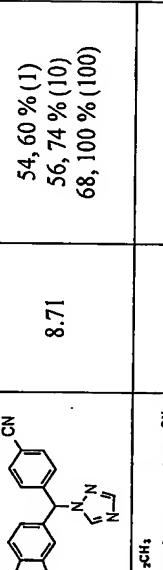
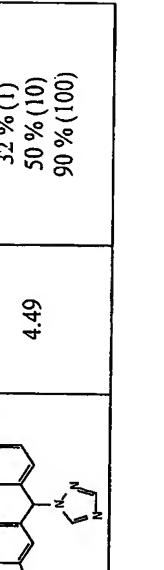
PCH165 (+)-CD4		4.54	22 % (1) 23 % (10) 66 % (100)
PCH165 (-)CD4		8.81	
PCH165 (-)CD4		4.94	
PCH241		4.29	18 % (1) 37 % (3) 16 % (10)
PCH216		7.51	21 % (1) 32 % (10) 76 % (100)
PCH158 (PCH190)		8.71	54, 60 % (1) 56, 74 % (10) 68, 100 % (100)
PCH260		4.49	32 % (1) 50 % (10) 90 % (100)

TABLEAU V (suite)

PCH258		31.7	
PCH259		3.05	31 % (1) 63 % (10) 88 % (100)
PCH243		3.99	
PCH248		11.8	

TABLEAU V (suite)

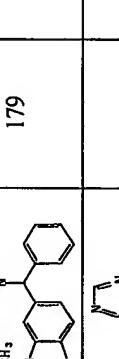
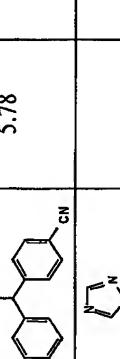
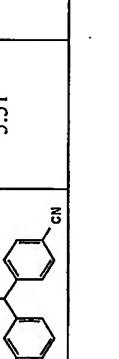
Dérivés benzothiazoliniques substitués en position 5			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC_{50} (nM)	% d'inhibition aux doses (μ g/Kg)
PCH132		178	
PCH134		179	
PCH163		5.78	57 % (1) 83 % (10) 95 % (100)
PCH246		5.51	22% (1) 45 % (10) 91 % (100)

TABLEAU V (suite)

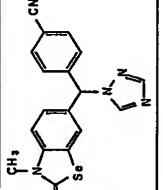
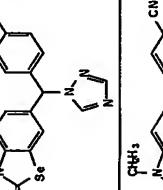
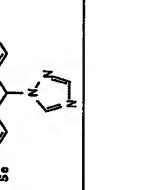
Dérivés benzosélenazoliniques			
Dérivés sélenazoliniques substitués en position 6			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses(µg/Kg)
PCH300		4.64	49 % (1) 86 % (10) 91 % (100)
PCH302		6.53	45 % (1) 20 % (10) 63 % (100)
PCH303		3.99	38 % (1) 60 % (10) 71 % (100)

TABLEAU V (suite)

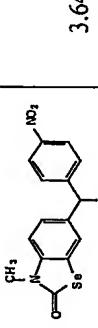
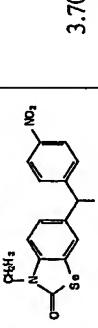
PCH304		3.64	
PCH305		3.70	

TABLEAU V (suite)

Dérivés benzoxazinoniques

Dérivés benzoxazinoniques substitués en position 7

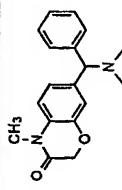
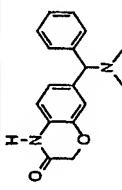
Code	Composé	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)
PCH19		52.48 (h) 59.87 (e)	
PCH211			74.4

TABLEAU V (suite)

Code	Compose	Activité In vitro IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (µg/Kg)
PCH218		65.5	
PCH213		5.64	0 % (1) 3 % (10) 5 % (100)
PCH225		9.90	
PCH222		3.44	0 % (1) 22 % (3) 32 % (10)
PCH 223			4 % (1) 22 % (10) 66 % (100)

TABLEAU V (suite)

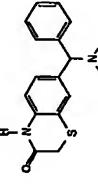
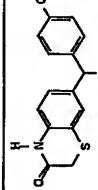
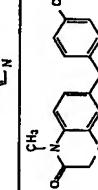
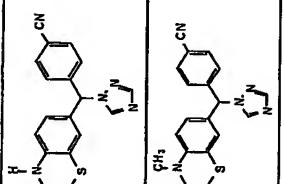
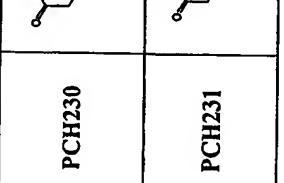
Dérivés benzothiazinoniques			
Dérivés benzothiazinoniques substitués en position 7			
Code	Composé	Activité <i>In vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% d'inhibition aux doses (μg/Kg)
PCH227		55.1	
PCH229		13.8	11 % (10) 42 % (100) 83 % (1000)
PCH240		5.38	

TABLEAU V (suite)

PCH230		34.8	2 % (10) 22 % (100) 74 % (1000)
PCH231		56.6	

REFERENCES

- AICHAOUI, H., LESIEUR, I., HENICHART, J.-P.
Synthesis (1990), **8**, 679-680.
- 5
- AICHAOUI, H., POUPAERT, J.-H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.
Tetrahedron (1991), **47**, 6649-6654.
- 10 AICHAOUI, H., LESIEUR, D., HENICHART, J.-P.
Journal of Heterocyclic Chemistry (1992), **29**: 171-175.
- BERGER, P.-J.; NEGUS, N.-C.; SANDERS, E.-H.; GARDNER, P.-D.
Science (1981), **214**:69-70.
- 15 BONTE, J.-P. ; LESIEUR D. ; LESPAGNOL, C. ; CAZIN, J.-C.
European Journal of Medicinal Chemistry (1974), **9**: 491-496.
- BRODIE, A.
Trends in Endocrinology and Metabolism (2002), **13**: 61-65.
- 20 BUTTERSTEIN, G.-M.; SCHADLER, M.-H.
Biology of Reproduction (1988), **39**:465-471.
- KUIJPERS, A.-L.; VAN PELT, J.-P.; BERGERS, M.; BOEGHEIM, P.-J.; DEN
25 BAKKER, J.-E.;SIEGENTHALER, G.; VAN DE KERKHOF, P.-C.;SCHALKWIJK, J.
The British Journal of Dermatology (1998), **139**: 380-389.
- MOSMANN, T.
30 *Journal of Immunology Methods* (1983), **65**, 5-63.
- MOUSSAVI, Z.; LESIEUR, D.; LESPAGNOL, C.; SAUZIERES, J. ; OLIVIER, P.
European Journal of Medicinal Chemistry (1989), **24**, 55-58.
- 35 PURBA, H.-S., Bhatnagar, A.-S.
Journal of Enzyme Inhibition (1990), **4**, 169-178.

SCHADLER, M. H.; BUTTERSTEIN, G. M.; FAULKNER, B. J.; RICE, S. C.; WEISINGER, L.A.

Biology of Reproduction (1988), 38:817-820.

5

SERALINI, G. E.; MOSLEMI, S.

Molecular and Cellular Endocrinology (2001), 178: 117-131.

SASTRY, C. V. ; REDDY, RAO, K. ; SRINIVASA, RASTOGI, K; JAIN, M. L.

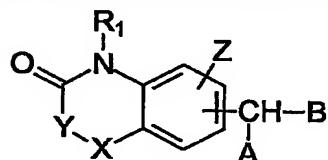
10 Indian Journal Chemistry Section B (1988) 27; 871-873.

YOUS, S. ; POUPAERT, J. H. ; LESIEUR, I. ; DEPREUX, P. ; LESIEUR, D.

Journal of Organic Chemistry (1994), 59 :1574-1576.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule (I) ci-dessous :



5

(I)

dans laquelle :

- . R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (C_1-C_6), alkényle (C_1-C_6), ou alkynyle (C_1-C_6), linéaire ou ramifié,
- . X représente un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium ;
- 10 . Y représente une liaison simple ou un groupement CH_2 , éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyles inférieurs,
- . Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement hydroxy ou alkoxy linéaire ou ramifié,
- . A représente un noyau imidazole, triazole ou tétrazole,
- 15 . B représente un groupement choisi parmi les groupes phényle, naphtyle, biphenyle ou encore un groupe hétéroaryle monocyclique ou bicyclique ayant de 5 à 10 chaînons et comprenant de 1 à 3 hétéroatomes, les groupements phényle, naphtyle, biphenyle et hétéroaryle étant non susbtitués ou substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6),
- 20 alcoxy (C_1-C_6), carboxy, formyle, amino, amido, ester, nitro, cyano, trifluorométhyle, ou atomes d'halogène, ainsi que les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I), ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés de formule (I),
- 25 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement d'un cancer ou du psoriasis.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), le groupe B est choisi parmi :

- 30 - un benzène non substitué ou substitué en position méta ou para par un groupe choisi parmi les groupes cyano ou nitro, par un atome de chlore ;
- un hétérocycle pyridine.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.
- 5 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy.
- 10 5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que, pour le composé de formule (I), A représente un groupe 1,3-imidazolylique ou 1,2,4-triazolylique.
- 15 6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :
- 20 - la 5-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzoxazol-2(3*H*)-one;
- 25 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- 30 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- 35 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- 40 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-méthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- 45 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-3-éthyl-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one;
- 50 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one;
- 55 - la 6-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one ; et
- 60 - la 7-[(4-Cyanophényl)(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4-méthyl-1,4-benzothiazin-3(4*H*)-one ;
- 65 - la 3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzothiazol-2(3*H*)-one ;
- 70 - le 4-[(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile ;
- 75 - le 4-[(3-Méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile ;
- 80 - le 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoselenazol-6-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]benzonitrile ;

- la 3-Methyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one ;
 - la 3-Ethyl-6-[(4-nitrophenyl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-benzoselenazol-2(3*H*)-one ;
 - 5 - le 4-[(3-Methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile ; et
 - 4-[(3-Ethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-5-yl)(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl] benzonitrile
- 10 7. Composé inhibiteur de l'aromatase de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation en tant que principe actif d'un médicament.
- 15 8. A titre de composé nouveau, un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.

1/5

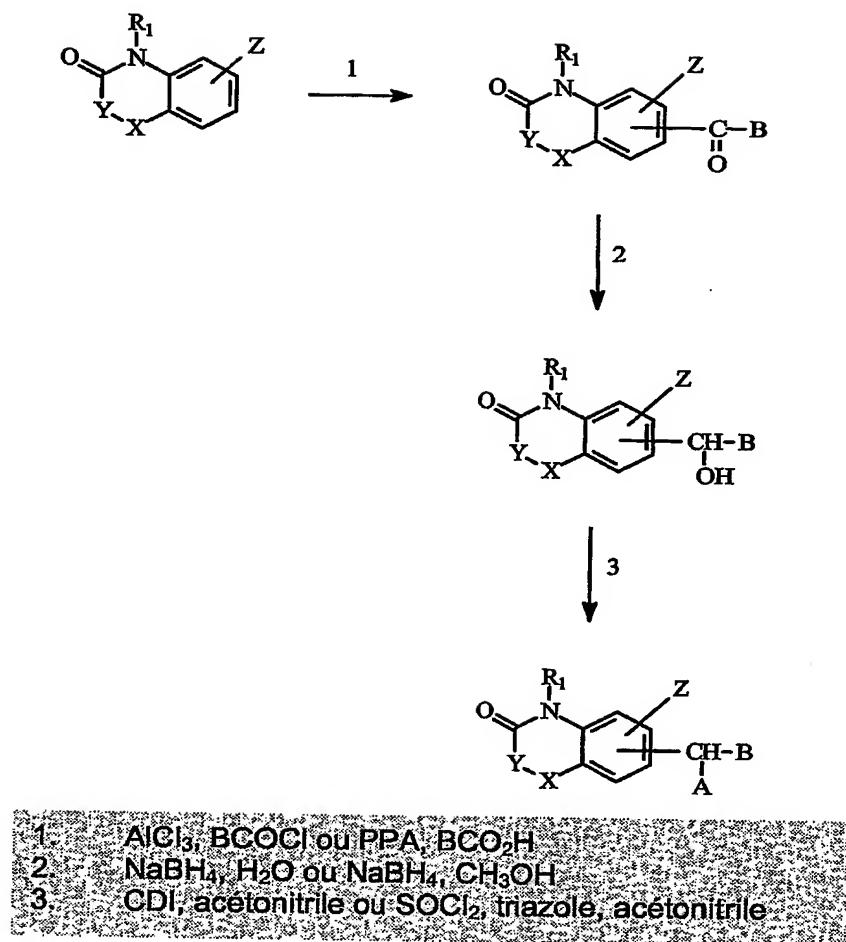
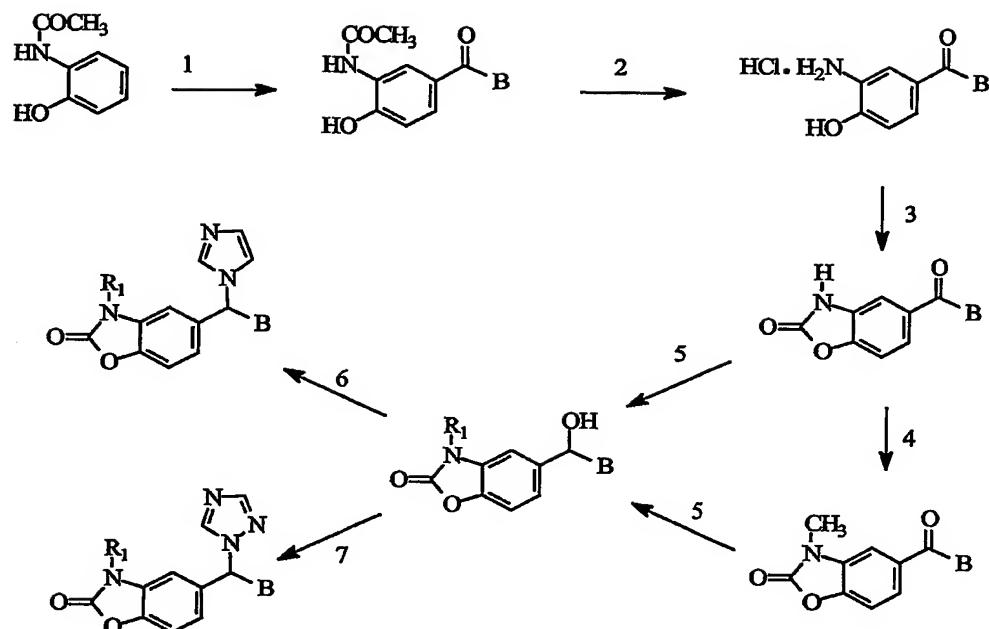


FIGURE 1

2/5



- | | |
|----|--|
| 1. | $\text{AlCl}_3, \text{DMF}$ |
| 2. | EtOH, HCl |
| 3. | Urea, 140°C |
| 4. | $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{CH}_3\text{I}$, acetone |
| 5. | $\text{NaBH}_4, \text{CH}_3\text{OH}$ |
| 6. | CDI |
| 7. | SOCl_2 , 1,2,4-triazole |

FIGURE 2

3/5

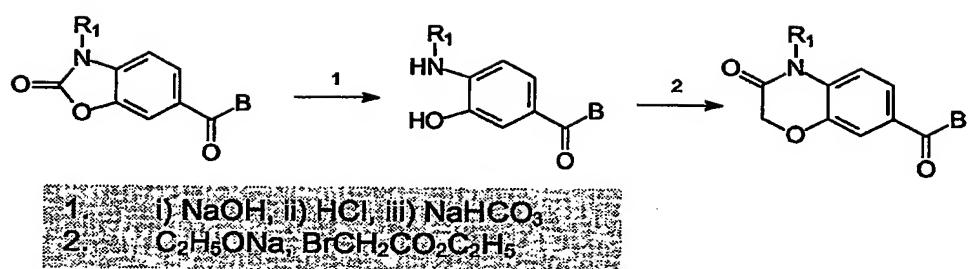
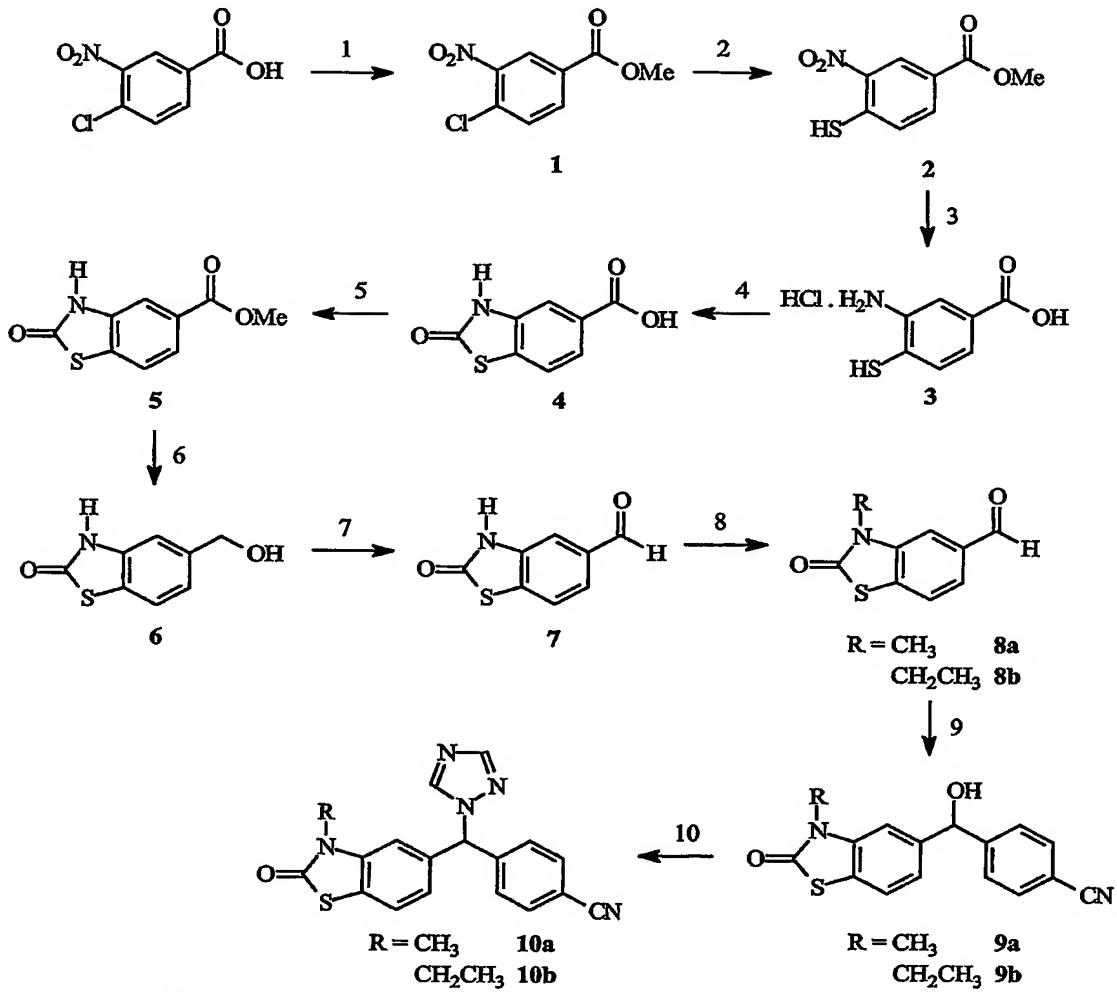


FIGURE 3

4/5



- | | |
|-----|---|
| 1. | TEA, AcCl, MeOH |
| 2. | $\text{Na}_2\text{S}, \text{EtOH}$ |
| 3. | $\text{SnCl}_2, 6\text{-N HCl}$ |
| 4. | Urea |
| 5. | $\text{SOCl}_2, \text{MeOH}$ |
| 6. | $\text{LiAlH}_4, \text{THF}$ |
| 7. | $\text{MnO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$ |
| 8. | $\text{R'I}, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{acetone}$ |
| 9. | 4-bromobenzonitrile, $\text{-PrMgBr}, \text{THF}$ |
| 10. | 1,2,4-triazole, $\text{SOCl}_2, \text{CH}_3\text{CN}$ |

FIGURE 4

5/5

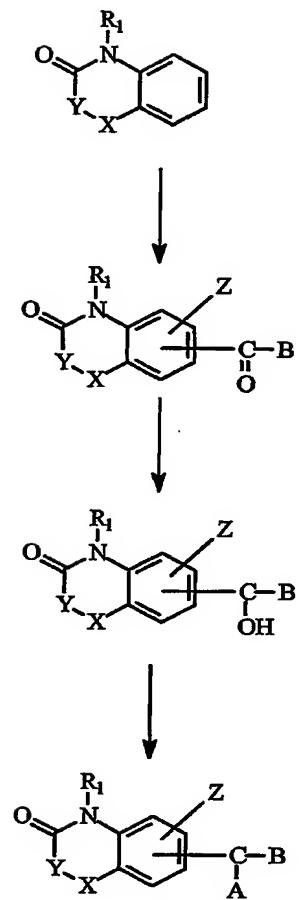


FIGURE 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.